УДК [618.11-008.61:618.177-089.888.11](035.3) ОЗ-УПС-1785
ББК 57.125.4-5я81
Х76

Редактор перевода:
Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, ученый секретарь, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Хомбург, Рой
Х76 Стимуляция яичников : практическое руководство / Рой Хомбург; пер. с англ, под ред. И. Ю. Когана. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 288 с.: ил.

ISBN 978-5-9704-5222-6 (рус.)
ISBN 978-3-319-05611-1 (англ.)

В практическом руководстве представлен современный подход к диагностике ановуляции, овариального резерва яичников, дифференцированному выбору протокола индукции овуляции и контролируемой стимуляции в протоколах ЭКО. Особое внимание уделено прикладным вопросам физиологии фолликулогенеза, подготовке к индукции пациенток с синдромом поликистозных яичников, ожирением, гиперпролактинемией, возможным осложнениям данной процедуры.

Материалы, изложенные в руководстве, основаны на современных научных данных и личном опыте автора.

Издание может быть использовано в качестве учебной литературы врачами акушерами-гинекологами, ординаторами, студентами медицинских вузов.

УДК [618.11-008.61:618.177-089.888.111(035.3)
ББК 57.125.4-5я81

Translation from the English language edition:
Ovulation *Induction and Controlled Ovarian Stimulation*
A Practical Guide
by **Roy Homburg**
Copyright © Springer International Publishing Switzerland 2014
This Springer imprint is published by Springer Nature
The registered company is Springer International Publishing AG.
All Rights Reserved.

Перевод с англоязычного издания:
Ovulation *Induction and Controlled Ovarian Stimulation*
A Practical Guide
by **Roy Homburg**
Copyright © Springer International Publishing Switzerland 2014
This Springer imprint is published by Springer Nature
The registered company is Springer International Publishing AG.
Все права защищены.

© Springer International Publishing
Switzerland 2014

ISBN 987-5-9704-5222-6 (рус.)
ISBN 978-3-3194)5611-1 (англ.)

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», перевод на русский язык, 2019

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке..... 12
Список сокращений и условных обозначений..... 13
Введение..... 14

Глава 1. Краткая история развития метода индукции овуляции..... 18
Список литературы..... 22

Глава 2. Физиология овуляции..... 24
2.1. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система.....26
2.1.1. Гонадотропин-рилизинг-гормон.....27
2.1.2. Фолликулостимулирующий гормон.....29
2.1.3. Лютеинизирующий гормон.....31
2.1.4. «Две клетки, два гонадотропина»..... 33
2.1.5. Эстрадиол.....34
2.1.6. Прогестерон..... 36
2.2. Морфология яичников.....37
2.3. Выбор доминантного фолликула.....39
2.4. Овуляция.....40
2.5. Регуляция овуляторного цикла..... 41
2.5.1. Ингибин..... 41
2.5.2. Активин и фоллистатин.....42
2.5.3. Факторы роста..... 42
2.5.4. Антимюллеров гормон..... 42
2.6. Синтез стероидных гормонов в яичнике..... 43

Глава 3. Диагностика и причины ановуляции.....44
3.1. Распространенность.....45
3.2. Диагностика.....46
3.2.1. Тактика ведения пациентки после постановки диагноза «ановуляция».....51
3.3. Причины ановуляции..... 53
3.3.1. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (класс I по ВОЗ)..... 53
3.3.2. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция (класс II по ВОЗ)..... 54
3.3.3. Недостаточность функции яичников (класс III по ВОЗ).....58
3.3.4. Гиперпролактинемия (класс IV по ВОЗ).... 60

3.4. Схемы диагностики.....61
3.5. Выводы.....64

Глава 4. Факторы, влияющие на функцию яичников и исход индукции овуляции..... 66
4.1. Влияние возраста женщины.....67
4.1.1. Резерв яичников..... 69
4.1.2. Прогноз относительно зачатия..... 69
4.2. Влияние ожирения и снижения массы тела.....70
Список литературы..... 73

Глава 5. Оценка резерва яичников.....74
5.1. Возраст женщины..... 76
5.2. Концентрация фолликулостимулирующего гормона на третий день цикла.....77
5.3. Подсчет количества антральных фолликулов.....78
5.4. Антимюллеров гормон..... 78
5.5. Другие методы.....80
Список литературы.....81

Глава 6. Лечение гипогонадотропного гипогонадизма..... 82
6.1. Терапия гонадотропин-рилизинг-гормоном в импульсном режиме..... 84
6.2. Терапия гонадотропинами..... 87
Список литературы..... 88

Глава 7. Проблемы, возникающие при лечении синдрома поликистозных яичников..... 90
7.1. Определение..... 92
7.2. Патофизиология..... 93
7.3. Лечение..... 95
7.3.1. Снижение массы тела..... 95
7.4. Антиэстрогены..... 96
7.5. Сенсибилизаторы инсулина.....97
7.6. Терапия гонадотропинами..... 98
7.7. Лапароскопический дриллинг яичников..... 98
7.8. Экстракорпоральное оплодотворение..... 99
7.8.1. Последствия синдрома поликистозных яичников для здоровья в долгосрочной перспективе.....99
Список литературы..... 99

Глава 8. Антиэстрогены.....101
8.1. Кломифен.....102
8.1.1. Механизм действия.....102
8.1.2. Режим дозирования.....103
8.1.3. Результаты.....104
8.1.4. Мониторинг.....105
8.1.5. Вспомогательные препараты при лечении кломифеном.....106
8.1.6. Бесплодие неясного генеза.....109
8.2. Ингибиторы ароматазы.....110
8.2.1. Механизм действия.....110
8.2.2. Возможные преимущества летрозола.....111
8.2.3. Результаты.....112
8.2.4. Использование летрозола при контролируемой гиперстимуляции яичников.....112
8.2.5. Оставшиеся вопросы.....114
8.2.6. Безопасность.....114
Список литературы.....115

Глава 9. Индукция овуляции низкими дозами гонадотропинов.....119
9.1. Обоснование.....122
9.2. Длительный низкодозовый режим лечения.....123
9.3. Результаты.....123
9.4. Варианты лечения.....125
9.5. Начальная доза.....125
9.6. Постепенное повышение дозы.....126
9.7. Терпение — это добродетель.....127
9.8. Препараты гонадотропинов.....127
9.9. Выводы.....128
Список литературы.....128

Глава 10. Препараты, снижающие концентрацию инсулина в крови.....130
10.1. Снижение массы тела.....134
10.2. Метформин.....135
10.3. Восстановление овуляции.....137
10.3.1. Монотерапия метформином.....137
10.3.2. Метформин + кломифен.....138
10.3.3. Метформин + низкие дозы фолликулостимулирующего гормона.....138

10.3.4. Метформин при экстракорпоральном оплодотворении..... 139
10.3.5. Метформин во время беременности.... 139
10.4. Лечение синдрома поликистозных яичников у подростков..... 140
10.5. Другие препараты, снижающие концентрацию инсулина в крови.....140
Список литературы.....141

Глава 11. Лапароскопический дриллинг яичников 145
11.1. Хирургические методы..... 147
11.2. Результаты.....147
11.3. Выбор пациентов и показания к применению..... 149
11.4. Как это работает?.....149
11.5. Последовательность применения вариантов лечения.....150
Список литературы.....151

Глава 12. Коррекция гиперпролактинемии.....152
12.1. Этиология..... 154
12.2. Диагностика..... 155
12.3. Показания к лечению..... 156
12.4. Лечение..... 157
12.5. Результаты лечения..... 158

Глава 13. Препараты гонадотропинов для индукции овуляции..... 160
13.1. Основные принципы..... 161
13.2. Препараты..... 162
13.3. Безопасность мочевых и рекомбинантных препаратов..... 164
13.4. Эффективность мочевых и рекомбинантных препаратов..... 165
13.5. Фолликулостимулирующий гормон против менопаузальных гонадотропинов человека.....165
13.6. Протоколы лечения, используемые при индукции овуляции.....166
Список литературы..... 168

Глава 14. Бесплодие неясного генеза.....171
14.1. Диагностическое обследование..... 172
14.2. Определение.....173

14.3. Показания к лечению..... 174
14.4. Варианты лечения..... 175
Список литературы..... 178

Глава 15. Контролируемая стимуляция яичников в рамках подготовки к внутриматочной инсеминации..... 180
15.1. Общие принципы..... 181
15.2. Режимы стимуляции яичников при проведении внутриматочной инсеминации..... 182
15.3. Выводы..... 186
Список литературы..... 186

Глава 16. Контролируемая стимуляция яичников в рамках подготовки к ЭКО/ИКСИ..... 188
16.1. Основные принципы..... 189
16.2. Контролируемая гиперстимуляция яичников гонадотропинами..... 191
16.2.1. Выбор препарата гонадотропинов..... 191
16.2.2. Содержание лютеинизирующего гормона в препаратах..... 193
16.2.3. Начальные дозы..... 195
16.2.4. Комфорт пациентки..... 195
16.2.5. Запуск овуляции..... 196
16.3. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона..... 197
16.3.1. Протоколы..... 197
16.3.2. Оральные контрацептивы и длинный протокол введения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона..... 200
16.3.3. Режим дозирования..... 200
16.4. Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона..... 201
16.4.1. Общие принципы..... 201
16.4.2. Протоколы..... 203
16.4.3. Моно- или многодозовый режим, фиксированный или гибкий протокол?..... 205
Список литературы..... 207

Глава 17. Лечение пациенток со слабым ответом на стимуляцию яичников.....210
17.1. Определение.....212
17.2. Этиология.....213
17.3. Прогностические маркеры.....214
17.4. Предлагаемые варианты лечения..... 215
17.4.1. Высокие дозы гонадотропинов.....216
17.4.2. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона..... 216
17.4.3. Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона..... 217
17.4.4. Естественные циклы.....218
17.4.5. Варианты вспомогательной терапии.....219
17.5. Выводы..... 222
Список литературы.....223

Глава 18. Лечение пациенток с сильным ответом на стимуляцию яичников.....224
18.1. Прогнозирование сильного ответа на стимуляцию яичников..... 226
18.2. Преимущества антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона..... 227
18.3. Начальная доза при стимуляции яичников.....228
18.4. Запуск овуляции агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона..... 228
18.5. Прием оральных контрацептивов до лечения.....232
18.6. Метформин.....233
18.7. Каберголин.....233
18.8. «Созревание яйцеклетки в пробирке» (IVM)..... 233
Список литературы..... 234

Глава 19. Протоколы «мягкой» стимуляции.....236
19.1. Естественные циклы.....238
19.2. Модифицированные естественные циклы..... 239
19.3. Отсроченное начало введения низких доз фолликулостимулирующего гормона при использовании антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона..... 241
19.4. Комбинация кломифена и гонадотропинов..... 242
19.5. Комбинация ингибиторов ароматазы и гонадотропинов.....242

19.6. Выводы.....243
Список литературы.....243

Глава 20. Синдром гиперстимуляции яичников..... 245
20.1. Этиология и патофизиология..... 247
20.2. Факторы риска..... 250
20.3. Профилактика..... 252
20.3.1. Индукция овуляции и КГЯ в рамках подготовки к ВМИ.....252
20.3.2. Экстракорпоральное оплодотворение 254
20.4. Лечение.....258
20.5. Выводы..... 260
Список литературы..... 261

Глава 21. Многоплодие..... 262
21.1. Частота развития многоплодных беременностей..... 264
21.2. Превентивные меры..... 266
21.2.1. При индукции овуляции.....266
21.2.2. При стимуляции яичников в рамках подготовки к внутриматочной инсеминации..... 268
21.2.3. Экстракорпоральное оплодотворение/ перенос эмбриона.....270
21.3. Фетальная редукция.....273
21.4. Выводы..... 273
Список литературы.....274

Глава 22. Перспективы..... 276
22.1. Комфорт пациенток.....277
22.1.1. Системы доставки препаратов.....278
22.1.2. Снижение количества инъекций..... 279
22.2. Предотвращение осложнений..... 280
22.3. Улучшение результатов.....281
22.3.1. Улучшение протоколов.....281
22.3.2. Замедленная покадровая визуализация..... 282
22.4. Менее оптимистичные прогнозы.....283
22.5. Утопия.....284
Дополнительная литература о замедленной покадровой визуализации.....286

Предисловие к изданию на русском языке

Автором настоящего практического руководства является известный специалист в области репродуктивной медицины профессор Рой Хомбург (Roy Homburg). Это руководство он посвятил чрезвычайно важной проблеме — индукции овуляции и контролируемой стимуляции яичников в протоколах экстракорпорального оплодотворения. Сегодня эти фармакологические технологии прочно занимают свою нишу в стратегии преодоления бесплодия и вызывают живой интерес у практикующих специалистов.

В руководстве много внимания уделено физиологии яичников, диагностике и основным причинам ановуляции и снижения овариального резерва. Большой интерес представляют изложенные принципы подготовки пациенток с разной патологией к стимуляции яичников, а также дифференцированный подход к выбору протокола в зависимости от этиологии ановуляторного состояния. Отдельного внимания заслуживают главы, посвященные подходам к применению контролируемой стимуляции яичников у пациенток со сниженным и с высоким овариальным резервом.

В книге удачно сочетаются современные научные данные и личный многолетний опыт автора, и поэтому в процессе перевода и научного редактирования мы старались сохранить его стилистику, которая, безусловно, придает этой работе особую практическую ценность, яркость и привлекательность.

И.Ю. Коган,
член-корреспондент РАН,
профессор, доктор медицинских наук