

может указывать на двустороннюю аплазию семявыносящих протоков. Подтверждением диагноза служит отсутствие фруктозы в сперме или снижение ее концентрации, так как при этом заболевании обычно отсутствуют семенные пузырьки. При олигозооспермии и нормальных гормональных показателей диагноз мужского бесплодия неясной этиологии ставят только после исключения варикоцеле, наличия антиспермальных антител и инфекций половых органов. И наконец, при необходимости в специализированных центрах проводят генетическое обследование. При выраженных отклонениях в анализе спермы показано определение кариотипа и мутаций гена фактора азооспермии [20]. При обнаружении генетических и хромосомных нарушений лечению бесплодия (микрорезекции сперматозоидов в цитоплазму яйцеклетки) должно предшествовать медико-генетическое консультирование. Дополнительная информация о лечении мужского бесплодия представлена в гл. 16.

## Лечение эндокринного женского бесплодия

### Причины нарушений овуляции

Выделяют 3 группы причин нарушений овуляции (соответственно, различаются и принципы лечения этих состояний).

*I. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм.* Встречается у 10% женщин с ановуляцией. Обычно наблюдается снижение концентрации ФСГ и эстрадиола в сыворотке. К этой группе относятся гипоталамическая аменорея, аменорея при стрессе и нервной анорексии, а также синдром Кальмана. Может наблюдаться при гиперпролактинемии (особенно при наличии макроаденомы). Лечение бесплодия, в случае невозможности восстановления спонтанной овуляции, заключается в стимуляции яичников гонадотропными гормонами.

*II. Нормогонадотропный гипогонадизм.* Встречается у 85% женщин с ановуляцией. Уровни гонадотропных гормонов и эстрогенов в норме. Ведущая причина — синдром поликистозных яичников, возможно формирование стойкой ановуля-

ции при избытке надпочечниковых андрогенов и при гиперпролактинемии. Эффективны большинство препаратов для индукции овуляции.

*III. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм.* Встречается у 5% женщин с ановуляцией. Наблюдается аменорея на фоне снижения концентрации эстрогенов. К этой группе относятся все варианты яичниковой недостаточности и синдрома резистентных яичников. Индукция овуляции, как правило, неэффективна, поэтому приходится использовать донорскую яйцеклетку. Тем не менее спонтанное восстановление фолликулогенеза и наступление беременности возможно у 5—10% женщин с преждевременной недостаточностью яичников [98].

### Индукция овуляции

Существует несколько методов индукции овуляции, как медикаментозных, так и хирургических. Выбор метода зависит от цели лечения. Индукция овуляции направлена на формирование единственного доминантного фолликула и высвобождение одной яйцеклетки в течение данного менструального цикла. Для снижения риска многоплодной беременности и синдрома гиперстимуляции яичников следует избегать одновременного созревания более чем двух фолликулов. При подготовке к искусственному оплодотворению, напротив, вызывают суперовуляцию для получения большего количества яйцеклеток за один менструальный цикл и повышения вероятности зачатия. Дополнительные сведения об индукции овуляции при эндокринном бесплодии представлены в гл. 17.

### Кломифен

Кломифен — нестероидный препарат со слабым эстрогенным действием. Он препятствует тормозящему влиянию эстрогенов на гипоталамус, связываясь с рецепторами эстрогенов и разрывая петлю отрицательной обратной связи между яичниками и гипоталамусом. В результате усиливается секреция ФСГ и ЛГ, при нормальном менструальном цикле — за счет повышения частоты импульсной секреции, а при ановуляции — за счет повышения амплитуды пиков. Повышение концентрации гонадотропных гормонов

стимулирует развитие одного или нескольких фолликулов и овуляцию. Кломифен показан при нарушениях, относящихся ко II группе причин нарушений овуляции по классификации ВОЗ, где он считается первой линией терапии на протяжении 40 лет [99]. При лечении нарушений, относящихся к I и III группам, препарат малоэффективен.

Лечение кломифеном начинают на 3–5-й день менструального цикла; продолжительность лечения — 5 сут. Начинают с дозы 50 мг/сут. Если овуляция не произошла, в каждом следующем менструальном цикле дозу можно повышать на 50 мг/сут до максимальной — 250 мг/сут, хотя отсутствие ответа на кломифен в дозе 150 мг убедительно свидетельствует о безуспешности дальнейших попыток стимуляции яичников этим препаратом [100]. В отсутствие овуляции в течение 3–4 менструальных циклов можно говорить о неэффективности кломифена. Концентрация ЛГ обычно повышается через 5–12 сут после последнего приема препарата, поэтому рекомендуют половые сношения через день, начиная с 4–5-х суток после последнего приема кломифена. Необходимости в постоянном наблюдении за больными, получающими кломифен, нет. Показано, что УЗИ и определение уровня ЛГ в моче не повышают вероятность беременности [31]. Тем не менее, многие врачи и исследователи считают целесообразным проводить ультразвуковой мониторинг и подтверждать овуляцию путем измерения концентрации прогестерона в предполагаемой середине лютеиновой фазы менструального цикла [101].

Систематизированные обзоры и мета-анализы исследований эффективности кломифена выявили статистически значимое увеличение частоты беременности в расчете на один менструальный цикл по сравнению с плацебо (отношение шансов 3,41; 95% доверительный интервал 4,23–9,48) и подтвердили целесообразность его применения как препарата выбора у больных с нарушениями овуляции II типа [102, 103]. В сочетании с искусственной инсеминацией индукция овуляции достоверно увеличивает вероятность наступления беременности при бесплодии неясного генеза [104–106].

Риск многоплодной беременности при лечении кломифеном составляет приблизительно 10%, чаще всего — двойни (9%), реже — тройни (0,3%). К побочным эффектам кломифена относятся вазомоторные нарушения (10%), вздутие живота и неприятные ощущения в животе (6%), неприятные ощущения в груди (2%), тошнота и рвота (2%), нарушения зрения (1,5%) и головная боль (1,3%). Риск синдрома гиперстимуляции яичников не превышает 1%.

В течение последнего десятилетия стали появляться публикации о возможности применения с целью стимуляции овуляции ингибиторов ароматазы (летрозол), особенно при устойчивости к кломифену [107]. Но убедительных данных о повышении частоты наступления беременности при использовании этого метода пока не получено. В недавних исследованиях частота наступления беременности после применения кломифена оказалась выше, чем при использовании летрозола [108].

### Препараты гонадотропных гормонов

Помимо кломифена для индукции овуляции используют препараты гонадотропных гормонов (например, менотропин, рекомбинантные препараты). Такое лечение показано при нарушениях, относящихся к I и II группам по классификации ВОЗ, во II группе гонадотропины рекомендуют использовать при неэффективности стимуляции яичников кломифеном [100]. Препараты выпускают в ампулах по 75 МЕ. Существуют множество разных схем лечения. Большинство из них основаны на применении менотропина, урофоллитропина или рекомбинантного ФСГ в дозе от 75–150 МЕ/сут в течение 7–14 сут, начиная со 2–4-го дня менструального цикла. Через 4–7 сут проводят УЗИ и измеряют уровень эстрадиола в сыворотке. Если в яичниках имеются 1–2 фолликула диаметром 16–20 мм, а концентрация эстрадиола более 800 пг/мл, но не превышает 2000 пг/мл, вызывают овуляцию с помощью хорионического гонадотропина, 5000–10 000 ед в/м однократно.

За большой нужно тщательно наблюдать, чтобы выбрать оптимальный срок для инъекции хорионического гонадо-

тропина и вовремя выявить ранние признаки гиперстимуляции яичников. Если в яичниках определяются более трех крупных фолликулов (диаметр превышает 15 мм) или концентрация эстрадиола выше 2000 пг/мл, препарат гонадотропных гормонов отменяют и не вводят хорионический гонадотропин.

При нормальном уровне гонадотропных гормонов и гипоталамической аменорее кумулятивная частота беременности после 6 циклов лечения колеблется от 45 до 90% [109]. К побочным эффектам относятся многоплодная беременность (26%), внематочная беременность и синдром гиперстимуляции яичников (1—2%).

### **Индукция овуляции при синдроме поликистозных яичников**

Синдром поликистозных яичников встречается примерно у 4—10% женщин детородного возраста [110, 111]. Это самая частая причина эндокринного бесплодия [9]. Диагноз ставят на основании ановуляции и гиперандрогении после исключения других заболеваний, сопровождающихся повышением уровня андрогенов — недостаточности 21-гидроксилазы, андрогенсекретирующих опухолей, синдрома Кушинга, нарушений функции щитовидной железы и гиперпролактинемии. Примерно половина женщин с синдромом поликистозных яичников страдает избыточным весом или ожирением. Повышение индекса массы тела сопровождается возрастанием концентрации тестостерона в сыворотке, усилением гирсутизма и снижением фертильности. Потеря всего 5—10% веса приводит к значительному уменьшению гиперандрогении и гиперинсулинемии и восстановлению менструального цикла у 50% женщин с исходной аменореей [112]. При снижении веса на 10—15% и более восстанавливается самопроизвольная овуляция (у 90% больных) и наступает беременность (у 30% больных) [113]. В настоящее время основным препаратом для индукции овуляции при синдроме поликистозных яичников служит кломифен. Около 20—25% больных синдромом поликистозных яичников резистентны к кломифену; как правило, это женщины с ожирением, инсулинорезистентностью и

выраженной гиперандрогенией [107]. Второй линией терапии признаны препараты гонадотропинов, а при безуспешности этого метода рекомендуется электрокаутеризация обоих яичников [114].

### **Средства, улучшающие чувствительность тканей к инсулину**

Инсулинорезистентность встречается у 50—70% больных с синдромом поликистозных яичников, вне зависимости от веса [115]. В подобных случаях сахаропонижающие средства повышают эффективность индукции овуляции. Метформин — бигуанид для приема внутрь — повышает чувствительность периферических тканей к инсулину и подавляет глюконеогенез в печени. Препарат способствует нормализации менструального цикла, уменьшению гиперандрогении и гиперинсулинемии [116]. Метформин — относительно безопасный препарат с небольшим количеством побочных эффектов. Главные из них — желудочно-кишечные расстройства: тошнота и рвота (до 25%), понос (10—53%) и метеоризм (12%). Возможны также нервно-мышечные нарушения (9%), головная боль (6%), нарушения метаболизма витамина В<sub>12</sub> (7%) и, редко — лактацидоз. Метформин противопоказан при нарушении функции печени и почек. У женщин с избыточным весом (индекс массы тела более 28), у которых индукция овуляции кломифеном оказалась неэффективной, прием метформина в дозе 500 мг 3 раза в сутки приводит к восстановлению овуляции в 34% случаев. При добавлении к метформину кломифена этот показатель повышается до 89% по сравнению с 8% при лечении только кломифеном [29]. Такое лечение наиболее эффективно у женщин с висцеральным ожирением [117]. Но, несмотря на повышение частоты наступления беременности, применение метформина в программах стимуляции овуляции не увеличивает частоту рождения живых детей. Следовательно, роль метформина в улучшении репродуктивных исходов на сегодняшний день ограничена [118] и его рекомендуют применять в программах стимуляции овуляции главным образом при нарушенной толерантности к глюкозе, а также при доказанной инсулинорезистентности или висцеральном ожирении [113, 117].

По данным нескольких предварительных исследований, производные тиазолидиндиона, применяемые при сахарном диабете (пиоглитазон, росиглитазон), нормализовали менструальный цикл, увеличивали частоту овуляции и повышали чувствительность к инсулину [119—122]. Метаанализ, посвященный сравнению пиоглитазона (30 мг/сут) и метформина (1700 мг/сут) выявил более выраженное снижение уровня инсулина и андрогенов при использовании пиоглитазона по сравнению с метформином [123]. Однако применение тиазолидиндионов сопровождается прибавкой веса, что негативно воспринимается больными. Использование метформина, напротив, ведет к снижению веса и лучше снижает уровень триглицеридов по сравнению с тиазолидиндионами [123]. Положительное влияние на такие параметры, как функция эндотелия, в равной степени характеризует оба вида терапии [124]. Ни в одном сравнительном исследовании не было отмечено преимуществ того или иного препарата в отношении восстановления частоты спонтанной овуляции и фертильности [123—125]. В настоящее время обсуждается вопрос о пользе сочетанного применения метформина и тиазолидиндионов для лечения больных с синдромом поликистозных яичников [125].

#### ***Средства, снижающие продукцию пролактина (стимуляторы дофаминовых рецепторов)***

Восстановление овуляторного менструального цикла наблюдается у 70—80% женщин, получающих бромокриптин и хинаголид, и более чем у 90%, получающих каберголин (Достинекс) [126, 127]. Пациенткам с макропролактиномой целесообразно планировать беременность после нормализации уровня пролактина в сыворотке и значительного уменьшения размеров опухоли, с тем, чтобы уменьшить риск роста опухоли во время беременности. По современным рекомендациям продолжительность лечения при макропролактиномах должна составлять не менее 2 лет [127]. В остальных случаях в течение первых 2—3 менструальных циклов после начала терапии рекомендуется использование барьерной контрацепции, что позволяет определить

межменструальный интервал, вовремя заподозрить беременность, провести ее биохимическое подтверждение для дальнейшего точного расчета возраста плода [128]. При наступлении беременности стимуляторы дофаминовых рецепторов сразу отменяют, что обычно происходит на 3—4-й неделе беременности. Непреднамеренное продолжение приема бромокриптина и каберголина не сопряжено с неблагоприятными исходами беременности и тератогенным эффектом. В разных исследованиях было показано, что у женщин, забеременевших на фоне приема каберголина, частота самопроизвольных абортс составляет 1,2—10,2% [129—132], что даже ниже, чем в общей популяции (10,9%). У больных с аденомами гипофиза риск роста опухоли во время беременности составляет 2,2% в случае микропролактином, 27,9% в случае макропролактином и 4,3% в случаях, когда до беременности было проведено оперативное лечение или лучевая терапия [129]. При выявлении роста опухоли во время беременности терапию стимуляторами дофаминовых рецепторов можно возобновить. Ono et al., наблюдая за 83 детьми от 93 беременностей у 80 женщин, не обнаружили врожденных пороков развития у новорожденных; в возрасте от 3 мес до 6,5 года все дети имели нормальное физическое и умственное развитие [129]. Banerjee et al. описали 3 беременности у одной пациентки с макропролактиномой, которая получала высокие дозы каберголина на всем протяжении каждой беременности. Дети этой женщины имели нормальное умственное и физическое развитие в течение 5 лет наблюдения [133]. Все эти данные свидетельствуют о том, что Достинекс может успешно использоваться при планировании беременности, а также, при необходимости, во время нее у женщин с гиперпролактинемией [131].

#### ***Хирургическая индукция овуляции***

Лекарственная индукция овуляции при синдроме поликистозных яичников сопряжена с трудностями, так как у больных часто наблюдается один из двух крайних вариантов реакции на лечение: отсутствие эффекта либо синдром гиперстимуляции яичников. В то же время

высокая частота спонтанной овуляции (80%) и зачатия (60—80%) [134, 135] наблюдается после лапароскопической электро- или лазерной коагуляции яичников. В систематизированном обзоре рандомизированных контролируемых испытаний, посвященных хирургическому лечению бесплодия при синдроме поликистозных яичников, кумулятивная частота беременности и самопроизвольных абортс сравнима с аналогичными показателями при индукции овуляции гонадотропными гормонами [135]. К тому же риск многоплодной беременности был достоверно ниже при коагуляции яичников. Однако после электро- или лазерной коагуляции в 20—70% случаев развивался спаечный процесс [136]. Кроме того, при хирургическом лечении больная подвергается риску, связанному с анестезией и самим вмешательством. Поэтому мы рекомендуем прибегать к коагуляции яичников только при неэффективности клонифена и невозможности или нежелании применять для индукции овуляции гонадотропные гормоны.

### **Синдром гиперстимуляции яичников**

Синдром гиперстимуляции яичников — угрожающее жизни осложнение индукции овуляции. Клинические проявления могут быть разными: от тошноты, вздутия живота и небольшого увеличения яичников до выраженного асцита и значительного увеличения яичников, сопровождающихся гемоконцентрацией, почечной недостаточностью, гиповолемическим шоком и тромбоэмболиями. Частота этого осложнения при индукции овуляции гонадотропными гормонами колеблется от 7% (легкое течение) до 4,2% (тяжелое течение) [6].

Патогенез синдрома до конца не изучен. Считается, что в его основе лежит повышение проницаемости капилляров под влиянием вазоактивных веществ, высвобождающихся при индукции овуляции [137]. После введения хорионического гонадотропина и наступления беременности состояние больной может ухудшиться. При умеренно выраженном и тяжелом синдроме гиперстимуляции яичников показаны госпитализация и симптоматическое лечение (наблюдение, инфузионная терапия, при асците и

плевральном выпоте — лапароцентез и плевральная пункция, профилактика тромбоемболий). Хорионический гонадотропин не вводят, а при ЭКО — откладывают перенос эмбрионов, подвергая их криоконсервации. Всем женщинам, которым планируется индукция овуляции, нужно рассказать о возможных проявлениях синдрома гиперстимуляции яичников и о необходимости немедленного обращения к врачу при их появлении.

## **Лечение трубного бесплодия**

Приблизительно в 30—40% случаев причиной женского бесплодия служит нарушение проходимости маточных труб. Лечение включает: 1) операции по поводу проксимальной, дистальной или комбинированной непроходимости маточных труб; 2) разделение спаек в области маточных труб и яичников; 3) восстановление проходимости маточных труб после стерилизации. Подробнее лечение трубного бесплодия описано в гл. 21 [6].

Современные методы искусственного оплодотворения практически вытеснили хирургическое лечение трубного бесплодия, однако врачи должны знать основные виды операций, выполняемых при этой патологии. В основе всех хирургических вмешательств лежит микрохирургическая техника: бережное обращение с тканями, минимальное их повреждение, тщательный гемостаз, применение тонкого, биологически инертного шовного материала. По возможности используют лапароскопический доступ. Особое внимание уделяют профилактике спаечного процесса. Хирургическое лечение наиболее эффективно при дистальной непроходимости маточных труб [1]. К неблагоприятным прогностическим факторам, свидетельствующим о низкой вероятности беременности после операции по поводу трубного бесплодия, относятся диаметр маточной трубы более 20 мм, плотные спайки в малом тазу, в том числе в области яичников, неразличимые фимбрии, возраст женщины старше 35 лет, а также длительный стаж бесплодия. Более подробно лечение трубного бесплодия рассмотрено в гл. 21.

## Лечение мужского бесплодия

До 40% случаев бесплодия обусловлены нарушением репродуктивной функции у мужчин [138]. Примерно в половине случаев нарушения, приводящие к бесплодию, обратимы, например эндокринопатии, варикоцеле, обструкция семявыносящих протоков. К тому же благодаря разработке методики микроинъекции сперматозоидов в цитоплазму яйцеклетки зачатие стало возможным в тех случаях, когда раньше приходилось прибегать к искусственной инсеминации спермой донора или к усыновлению.

### Вторичный гипогонадизм

Если вторичный гипогонадизм обусловлен гиперпролактинемией, нормализация уровня пролактина часто приводит к восстановлению фертильности. Лечение зависит от причин гиперпролактинемии. Если она вызвана лекарственными средствами, их по возможности отменяют. При гиперплазии или аденоме гипофиза назначают стимуляторы дофаминовых рецепторов — бромокриптин, каберголин или перголид [74]. Число сперматозоидов обычно восстанавливается в течение 3—6 мес после нормализации уровней пролактина и тестостерона. При гиперпролактинемии, вызванной макроаденомой гипофиза, выработка гонадотропных гормонов может снижаться из-за сдавления здоровых тканей гипофиза опухолью. В этом случае для восстановления сперматогенеза и выработки тестостерона нормализации уровня пролактина может оказаться недостаточно. В отсутствие эффекта в течение 6 мес показана заместительная терапия гонадотропными гормонами.

Для лечения вторичного гипогонадизма, вызванного поражением гипоталамуса или гипофиза, применяют препараты гонадотропных гормонов. Обычно начинают с хорионического гонадотропина, который имитирует действие ЛГ. Препарат вводят в дозе 1500—2000 МЕ п/к или в/м 3 раза в сутки. Дозу корректируют с учетом клинических проявлений, показателей спермы и уровня тестостерона в сыворотке [74]. Если после 6 мес лечения хорионическим гонадотропином сохра-

няется тяжелая олигозооспермия или азооспермия, дополнительно назначают заместительную терапию гонадотропными гормонами. Раньше использовали менотропин в дозе 37,5—75 МЕ 3 раза в неделю до наступления беременности. В настоящее время менотропин все чаще успешно заменяют рекомбинантными препаратами гонадотропных гормонов. Лечение препаратами гонадотропных гормонов способствует улучшению сперматогенеза, а беременность часто наступает при числе сперматозоидов менее  $20 \times 10^6 \text{ мл}^{-1}$  [74]. При поражении гипоталамуса применяют аналоги гонадолиберина. Препарат вводят в импульсном режиме в/в или п/к. Однако для длительного лечения этот метод не удобен из-за необходимости в установке катетера с носимым дозатором.

### Первичный гипогонадизм

Самая частая причина тестикулярной недостаточности — синдром Клайнфельтера (кариотип 47,XXY) [1]. Лечение бесплодия, возникающего при этом синдроме, пока не разработано. Обычно прибегают к искусственной инсеминации спермой донора. Другие причины тестикулярной недостаточности включают орхит при эпидемическом паротите и тяжелый крипторхизм.

### Обструкция семявыносящих путей

При обструкции семявыносящих путей показано хирургическое лечение или искусственное оплодотворение. При обструкции протока придатка яичка прибегают к формированию анастомоза. Эффективность вмешательства достигает 85%; она зависит от квалификации хирурга, локализации анастомоза и длительности операции [74]. Результаты операции лучше при обструкции после вазэктомии и хуже, если обструкция вызвана двусторонней аплазией семявыносящих протоков или инфекцией. При обструкции семявыбрасывающих протоков показана их трансуретральная резекция, приводящая к улучшению показателей спермы и увеличению вероятности беременности [74]. При искусственном оплодотворении сперматозоиды можно получить с помощью микрохирургической аспирации из семявыносящего протока,

протока придатка яичка или с помощью взятия участка ткани яичка.

### **Варикоцеле**

Варикоцеле — это варикозное расширение вен лозовидного сплетения мошонки. Варикоцеле встречается у 11% взрослых мужчин, из них 25% имеют отклонения в спермограмме [139]. Предполагают, что при варикоцеле бесплодие обусловлено местным повышением температуры, нарушением выведения продуктов обмена и токсинов, гипоксией и замедлением кровотока [74]. Вопрос о влиянии лечения на фертильность остается спорным. Недавний метаанализ рандомизированных контролируемых исследований и клинических наблюдений показал, что хирургическая варикоцелэктомия приводит к значительному улучшению параметров эякулята у мужчин с нарушениями его качества только при клинически выраженном варикоцеле [140].

### **Искусственная инсеминация**

Со времени своего появления методика искусственной инсеминации была значительно усовершенствована. Вначале применяли нативную (неподготовленную) сперму, которую вводили в половые органы женщины при невозможности проникновения сперматозоидов в них во время полового акта. Впоследствии из-за высокой вероятности реакций на содержащиеся в сперме простогландины, бактерии и белки стали использовать в основном отмывую (подготовленную) сперму. Сначала сперму отмывают в питательной среде, затем повторно растворяют в небольшом количестве этой среды и вводят в полость матки по катетеру, установленному через канал шейки матки не менее  $1 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup>.

Искусственная инсеминация широко применяется в качестве эмпирического лечения мужского бесплодия и нарушений транспорта сперматозоидов по женским половым путям. Систематизированный обзор 6 рандомизированных испытаний показал, что этот метод при мужском бесплодии вызывает достоверное увеличение вероятности наступления беременности. Во всех исследованиях для приготовления спермы применяли центри-

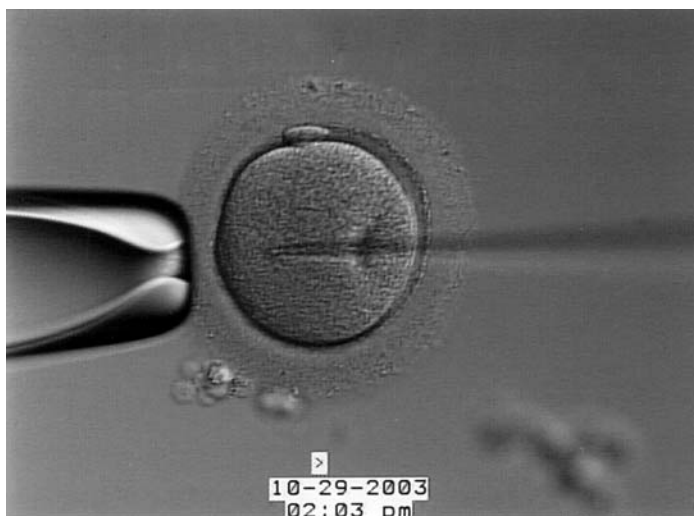
фугирование в градиенте плотности (градиент перколла) или метод всплывания [141].

С появлением методов индукции овуляции кломифеном и гонадотропными гормонами к искусственной инсеминации стали прибегать чаще. В проспективном рандомизированном исследовании, организованном Национальным институтом здоровья США, показано, что у женщин с бесплодием неясной этиологии или эндометриозом искусственная инсеминация на фоне индукции супероуляции гонадотропными гормонами повышает частоту беременности по сравнению с проведением только искусственной инсеминации [142]. Кроме того, сочетание индукции овуляции кломифеном и искусственной инсеминации при бесплодии неясной этиологии, а также после хирургического лечения по поводу эндометриоза приводит к статистически значимому увеличению частоты беременности с 3,3 до 9,5% [105].

### **Микроинъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки**

Внедрение микроинъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки существенно изменило подход к лечению мужского бесплодия [142]. Ооциты обычно получают с помощью индукции овуляции. Затем ооцит отделяют от окружающих его гранулезных клеток и иммобилизуют в капле питательной среды. Сперматозоид вводят через прозрачную оболочку непосредственно в цитоплазму яйцеклетки (рис. 15.4).

Микроинъекция сперматозоидов в цитоплазму яйцеклетки существенно улучшила прогноз при тяжелой патологии спермы и азооспермии. Этот метод показан при всех типах мужского бесплодия в следующих случаях: 1) содержание подвижных сперматозоидов в эякуляте менее  $2 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup>; 2) неэффективность ЭКО; 3) наличие антиспермальных антител; 4) нарушения морфологии более чем у 95% сперматозоидов; 5) нарушение транспорта сперматозоидов по женским половым путям. Вероятность оплодотворения достигает 40—70% [143], причем результат не зависит от способа получения сперматозоидов и причины азооспермии.



**Рисунок 15.4.** Микроинъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки. Внедрение микропипетки в цитоплазму яйцеклетки и введение сперматозоида. Публикуется с разрешения доктора David Hill.

Процедура завершается беременностью и рождением живого ребенка примерно в 30% случаев [144]. При мужском бесплодии парам следует обращаться в центры ВРТ, где применяется методика микроинъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки. Несмотря на отсутствие достоверных данных о повышении частоты врожденных пороков развития при использовании этого метода по сравнению с обычным ЭКО, парам следует сообщить о возможной передаче генетических аномалий, например хромосомных нарушений или микроделений Y-хромосомы (см. гл. 5) [143, 145]. Мальчики могут унаследовать генетический дефект сперматогенеза от отца. К тому же последние исследования указывают на увеличение вероятности заболеваний, обусловленных геномным импринтингом, в частности синдрома Ангельмана [146, 147]. Дополнительные сведения о лечении мужского бесплодия представлены в гл. 16.

## Лечение бесплодия неясного генеза

По разным оценкам, в 15—38% случаев установить причину бесплодия не удает-

ся. Поставить диагноз бесплодия неясной этиологии можно только после тщательного обследования, включающего определение овуляции и функционального резерва яичников, исследование проходимости маточных труб, анализ спермы и, как правило, диагностическую лапароскопию. В отсутствие лечения частота беременности составляет 1—3% на один менструальный цикл, поэтому выжидательная тактика показана, если женщина моложе 32 лет. Повышению фертильности женщины способствует изменение образа жизни, в частности отказ от курения, уменьшение потребления алкоголя и кофеина, нормализация веса [148]. При редкой половой жизни рекомендуют увеличить частоту половых актов в сроки предполагаемой овуляции как минимум до двух в неделю. По данным ретроспективного анализа 45 исследований, при бесплодии неясной этиологии частота беременности в расчете на один менструальный цикл составила 1,3—4,1% без лечения, 3,8% при искусственной инсеминации, 5,6% при индукции овуляции кломифеном, 8,3% при сочетании кломифена с искусственной инсеминацией, 7,7% при индукции овуляции хорионическим гонадотропином, 17,1% при сочетании человеческого ХГ с искусственной



инсеминацией и 20,7% при ЭКО [149]. Стоимость лечения в расчете на одну беременность выше при использовании высокотехнологичных методов и составляет 10 000 долларов США для комбинации кломифена и искусственной инсеминации, 17 000 — для комбинации человеческого хорионического гонадотропина и искусственной инсеминации и 50 000 — для ЭКО. Лечение следует проводить последовательно (табл. 15.7), начиная с дешевых, неинвазивных методов (изменение образа жизни, искусственная инсеминация, индукция овуляции кломифеном), и лишь при их неэффективности переходить к дорогостоящим интенсивным процедурам (индукция овуляции гонадотропными гормонами, ЭКО) [1]. Дополнительные сведения о лечении бесплодия неясной этиологии представлены в гл. 18.

**Таблица 15.7.** Стоимость лечения бесплодия неясной этиологии и частота беременности [148]

Метод лечения	Стоимость в расчете на один менструальный цикл, доллары США	Частота беременности в течение одного менструального цикла, %
Выжидательная тактика	Менее 50	1—3
Кломифен	100	4—6
Искусственное осеменение	300	4—6
Кломифен и искусственное осеменение	400	7—9
Гонадотропные гормоны	2000	4—10
Гонадотропные гормоны и искусственное осеменение	2300	9—16
ЭКО	≥ 8000	20—40

Публикуется с разрешения R. L. Barbieri.

## Искусственное оплодотворение

Искусственное оплодотворение включает все методики с использованием гамет, зигот и эмбрионов. Более детально оно будет рассмотрено в следующих главах. В настоящее время применяют перенос гамет в маточную трубу, перенос зигот в маточную трубу, перенос эмбриона в полость матки и микроинъекцию сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.

ЭКО включает взятие ооцитов (обычно после индукции овуляции), оплодотворение ооцитов сперматозоидами *in vitro*, культивирование эмбрионов и последующий их перенос в полость матки. Показания включают непроходимость маточных труб, тяжелые ВЗМП, неудачные операции по восстановлению проходимости маточных труб, эндометриоз, бесплодие неясной этиологии и мужское бесплодие. Эффективность ЭКО (частота беременности) сильно колеблется из-за различий в числе наблюдений и критериях отбора и отсутствия стандартизации [45]. В США Центр по контролю заболеваемости ежегодно публикует данные государственного регистра искусственного оплодотворения. В 2000 г. в США было проведено более 99 000 процедур искусственного оплодотворения, завершившихся рождением 25 000 детей; на рубеже веков кумулятивная частота беременностей, закончившихся рождением ребенка, в расчете на одну процедуру переноса эмбриона возросла с 28 до 32% [144], но дальнейший рост не наблюдается. В 2011 г. в США было проведено 163 039 циклов ВРТ, подавляющее большинство из которых составили обычное ЭКО и ЭКО с микроинъекцией сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки, в результате произошли 47 818 родов и появились на свет 61 610 детей [150]. В 21 стране Европы (в том числе в России) за 2009 г. было осуществлено 399 020 циклов ВРТ, частота клинически подтвержденной беременности после ЭКО составила 32,9% на один перенос эмбриона, после микроинъек-

ции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки — 32% [151]. При обычном ЭКО и ЭКО с микроинъекцией сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки отмечают самую высокую частоту наступления беременности в течение данного цикла и наименьшее время до наступления беременности. В то же время это наиболее инвазивное вмешательство, сопряженное с высоким риском многоплодной беременности (двойни — в 32% случаев, более двух плодов — в 5% случаев). Тем не менее именно ЭКО принадлежит ведущая роль в лечении бесплодия. Благодаря постоянному совершенствованию техники метода и его доступности растет вероятность наступления беременности и углубляются наши знания о репродуктивной функции (гл. 21).

## Образ жизни и факторы внешней среды

Образ жизни и внешняя среда могут вызывать поражение половых органов и, следовательно, снижать фертильность [152]. Так, по данным многочисленных исследований, курение в значительной мере влияет на репродуктивную функцию [153]: нарушаются выработка шейечной слизи и движение ресничек эпителия маточных труб, снижается выработка эстрадиола, ухудшается сперматогенез [154]. При ЭКО у курящих женщин чаще наблюдается самопроизвольный аборт, снижается вероятность успешного исхода беременности. Более того, цитогенетический анализ ооцитов показал, что частота выявления диплоидных (незрелых) ооцитов растет по мере усиления воздействия сигаретного дыма (от пассивных до заядлых курильщиц) [155]. Партнерам, желающим иметь детей, следует бросить курить.

Алкоголь может вызвать бесплодие при употреблении в определенной пороговой дозе [152]. Считается, что регулярное употребление алкоголя в количестве 20 мл или более в пересчете на чистый спирт или эпизодическое употребление в количестве 50 мл или более в пересчете на чистый спирт негативно сказывается на репродуктивной функции. У женщин увеличивается частота нарушений менст-

руального цикла, самопроизвольных аборт и риск тератогенного эффекта, включая фетальный алкогольный синдром [152]. У мужчин злоупотребление алкоголем приводит к импотенции, но не влияет на сперматогенез [152].

Данные о влиянии алкоголя на сроки наступления беременности противоречивы. В Европейском кооперированном исследовании, включавшем 4000 пар, этот показатель увеличивался у женщин, употреблявших алкоголь в дозе 80 мл или более в пересчете на чистый спирт, по сравнению с непьющими женщинами [156]. По результатам датского опроса 39 612 женщин не было выявлено разницы в сроках наступления беременности между ранее не рожавшими женщинами, употреблявшими алкоголь в умеренных или высоких дозах, и непьющими женщинами. В то же время у рожавших женщин, употреблявших более 140 мл алкоголя в неделю в пересчете на чистый спирт, отмечалось статистически незначимое увеличение этого показателя. При употреблении алкоголя в низких дозах (менее 50 мл в неделю в пересчете на чистый спирт) снижения фертильности не обнаружено [152]. Однако по данным проспективного исследования, включавшего 423 пары, планировавшие первую беременность, употребление алкоголя женщиной приводило к дозозависимому снижению фертильности, даже если доза составляла 10—50 мл алкоголя в неделю [157]. Несмотря на противоречивость данных о влиянии алкоголя на репродуктивную функцию, парам, желающим иметь детей, рекомендуют ограничить употребление алкоголя или вообще не употреблять его [152].

Кофеин, вероятно, также вызывает дозозависимое снижение фертильности. В малых дозах он не оказывает неблагоприятного действия [158, 159], а в больших, видимо, снижает фертильность и увеличивает время до наступления беременности. По данным ретроспективного исследования, включавшего 1430 рожавших женщин, кофеин в дозе более 300 мг в сутки вызывает статистически значимое увеличение времени до зачатия [159]. Последующее ретроспективное кооперированное исследование женщин, потреблявших кофеин в больших количествах

(более 500 мг в сутки), также показало значительное увеличение времени до наступления беременности [160]. В целом женщинам с бесплодием мы рекомендуем потреблять кофеин в дозе менее 300 мг в сутки, а лучше — менее 100 мг в сутки.

Обследование по поводу бесплодия всегда сопряжено с психологическим стрессом. Данных об увеличении частоты психических расстройств при бесплодии нет [161], однако оба партнера испытывают сильное эмоциональное напряжение [10, 162]. Обследование и лечение, особенно если последнее не принесло успеха, могут усугубить уже имеющиеся психические заболевания. Более того, по данным проспективного исследования с участием 150 женщин, подвергшихся искусственному оплодотворению, при выраженном остром или хроническом стрессе до начала терапии ее результаты (число полученных яйцеклеток, число перенесенных эмбрионов, вероятность благоприятного исхода беременности) хуже [163]. Всем бесплодным парам рекомендуется психологическое консультирование с привлечением имеющихся специалистов — психологов, консультантов, групп поддержки. Психологическая поддержка особенно важна в начале лечения, в случае его неэффективности, а также при прерывании беременности [10]. Наш опыт показывает, что привлечение психолога, специализирующегося по бесплодию, оказывает неоценимую помощь больным.

## Основные положения

1. В клинической практике бесплодие определяют как неспособность зачать ребенка в течение 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции. Однако в некоторых группах больных (женщины старше 35 лет или женщины с эндокринными расстройствами) обследование и лечение не следует откладывать на целый год.
2. Мужское и женское бесплодие встречается приблизительно с одинаковой частотой.
3. Для получения исчерпывающих анамнестических данных на первой консультации должны присутствовать оба партнера.
4. Первоначальное обследование должно быть максимально подробным и как можно менее инвазивным. Оно включает исследование спермы, определение овуляции и оценку проходимости маточных труб.
5. Женщинам старше 35 лет показано исследование функционального резерва яичников с помощью определения уровня антимюллерова гормона и ФСГ в сыворотке на третий день менструального цикла и подсчета числа антральных фолликулов при УЗИ.
6. Гистеросальпингография — лучший способ оценки проходимости маточных труб.
7. Повышение уровня прогестерона в сыворотке в середине лютеиновой фазы менструального цикла — чувствительный и точный показатель овуляции.
8. Повышение уровня ЛГ в моче — чувствительный показатель повышения уровня ЛГ в сыворотке, свидетельствующий о возможном наступлении овуляции.
9. По крайней мере, двукратное исследование спермы показано всем мужчинам, обратившимся по поводу бесплодия. При выявлении патологии исследование нужно повторить.
10. При тяжелой олигоспермии или при азооспермии показано генетическое исследование для исключения микроделеций Y-хромосомы и мутации гена белка — регулятора мембранной проводимости. При обнаружении генетического или хромосомного дефекта лечению бесплодия (микроинъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки) должно предшествовать медико-генетическое консультирование.
11. Диагноз бесплодия неясной этиологии ставится только после подробного обследования, включающего как минимум исследование спермы, определение овуляции и функционального резерва яичников, оценку проходимости маточных труб и лапароскопию.
12. Выбор лечения при бесплодии неясной этиологии зависит от эффективности и безопасности метода, возраста женщины, функционального резерва яичников, а также от того, в течение какого времени пара планирует