



Камлюк А.М. ✉, Супранович Д.Д.
Еваклиник IVF, Минск, Беларусь

Бесплодие и метаболическое здоровье

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 05.04.2024

Принята: 15.04.2024

Контакты: akamliuk@tut.by

Резюме

Эндокринное женское бесплодие колеблется в пределах от 25 до 40%. Нередко данная патология сочетается с нарушением функций других желез внутренней секреции, основным их симптомом является ановуляция или нарушение овуляции.

Метаболические нарушения сопровождают проблемы с дисгормональной фертильностью у многих пациентов. Метаболическое здоровье женщины – это состояние обмена веществ и секреции основных гормонов. При нарушении этих процессов развивается метаболический синдром – патологическое состояние снижения чувствительности тканей к инсулину, нарушение углеводного и жирового обмена.

В статье обсуждаются прегравидарные мероприятия для исправления этих проблем, эффекты мио-инозитола, стимуляции овуляции и достижения беременности.

Ключевые слова: предзачаточная подготовка, эндокринное бесплодие, ановуляторный метаболический синдром, мио-инозитол

Kamlyuk A. ✉, Supranovich D.
Evaclinic IVF, Minsk, Belarus

Infertility and Metabolic Health

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the article.

Submitted: 05.04.2024

Accepted: 15.04.2024

Contacts: akamliuk@tut.by

Abstract

Endocrine female infertility ranges from 25 to 40%. Often this pathology is combined with dysfunction of other endocrine glands, their main symptom is anovulation or ovulation disorders.

Metabolic disorders accompany problems with dyshormonal fertility in many patients. A woman's metabolic health is the state of metabolism and secretion of essential hormones. When these processes are disrupted, metabolic syndrome develops – pathological condition of decreased sensitivity of tissues to insulin, disorders of carbohydrate and fat metabolism.

Pre-conception measures to correct these problems, about the effects of myo-inositol, stimulate ovulation and achieve pregnancy are discussed in the article.

Keywords: pre-conception preparation, endocrine infertility, anovulation metabolic syndrome, myo-inositol

Эндокринные факторы в структуре женского бесплодия составляют от 25 до 40%, по данным нескольких авторов [9, 10]. Нередко эта патология сочетается с нарушением функции других эндокринных желез. Метаболические нарушения сопутствуют проблемам дисгормональной фертильности у многих пациенток.

На старте диагностического поиска следует оценить метаболическое здоровье женщины – это состояние обмена веществ и секреции основных гормонов. При нарушении этих процессов развивается метаболический синдром (МС). Метаболизм – потребление и затраты энергии за счет расщепления белков, жиров и углеводов в результате сложных химических реакций, обеспечивающих поддержание жизни и здоровья. На его скорость влияют: гормоны щитовидной железы (тиреоидные гормоны), уровень половых гормонов (эстрогены и андрогены у женщин), лептин и инсулин, влияющие на аппетит, блокирующие чувство голода, грелин и кортизол – сигнализирующие о голоде. Состояние микроорганизмов или микробиоты кишечника также играет важную роль в метаболизме. Скорость обмена веществ (ОВ) бывает разной интенсивности. Существует метод оценки скорости ОВ по уровню O_2 и CO_2 в выдыхаемом воздухе – метаболография, результаты которого важны для планирования мер по нормализации ОВ. Метаболические нарушения генетически детерминированы в 30% случаев, остальные причины МС – эпигенетические внешние факторы.

МС – патологическое состояние снижения чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентности – ИР), его повышения в крови и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Основной признак – увеличение массы тела и массы висцеральной жировой ткани, развитие центрального или абдоминального ожирения. Встречается у 17–20% женщин детородного возраста и составляет 30–35% в структуре нарушений репродуктивной функции, ановуляторного бесплодия и ранних потерь беременности. Ожирение влияет на гипоталамо-гипофизарную ось и ассоциировано с повышенным риском гиперандрогении и дисфункции яичников. Гиперандрогения и ожирение часто сопутствуют синдрому поликистозных яичников (СПКЯ) [7].

Критерии нарушений углеводного и жирового обмена при МС:

1. Антропометрические (ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – соотношение окружности талии и окружности бедер).

В комплекс инструментальных исследований маркеров МС можно включить определение количества жировых отложений методом биоэлектрического импеданса (в норме 21–31% жира у женщин), определение сосудистой жесткости методом сфигмометрии, определение сосудистого возраста, мониторинг АД.

2. Биохимические – анализ крови с оценкой состояния:

- липидного обмена (ХС, ТГ, ЛПВП);
- углеводного обмена (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, уровень гликогемоглобина HbA1c);
- печеночных показателей – трансаминаз, креатинина.

3. Гормональные:

- гиперандрогения у женщин, повышение индекса свободных андрогенов более 11;
- снижение секс-связывающего глобулина – ССПГ;
- пропорция ЛГ/ФСГ более 2;
- повышение инсулина, пролактина.

Клинические признаки и проявления эндокринных нарушений фертильности разнообразны, а основным их признаком являются ановуляция или нарушения овуляции. Механизм формирования овуляторной дисфункции – повреждения нейроэндокринной системы на уровне гипоталамус – гипофиз – яичники или органов-мишеней, опосредованно – надпочечников и щитовидной железы, нарушения реализации связей между ними.

У здоровой молодой женщины зрелые ооциты высвобождаются из граафовых пузырьков или доминантных фолликулов яичников в циклическом режиме.

Бывает эпизодическая ановуляция, которая не приводит к развитию бесплодия, при этом возможны задержки наступления менструаций. Многие женщины с нарушениями овуляции имеют нормальный менструальный цикл. Ановуляция или отсутствие овуляции – это одно из проявлений хронических или эпизодических патологических состояний ацикличности. Другие нарушения овуляторной функции – это любое ее изменение в репродуктивном возрасте, как, например, лютеинизация неовулировавшего фолликула (ЛНФ) [1, 7, 8], при которой не происходит высвобождение зрелого ооцита.

Способы оценки овуляции:

- менструальный анамнез, регулярные циклы 24–38 дней отражают общее состояние пациентки;
- тесты для прогнозирования овуляции позволяют определить уровень ЛГ в образцах мочи и точно отражают уровень ЛГ в крови в конкретном цикле;
- определение уровня прогестерона в лютеиновой фазе свидетельствует об овуляторной функции, особенно при гиперандрогении и гирсутизме [9];
- изучение одного цикла (УЗИ для демонстрации отсутствия разрыва доминантного фолликула, исследования резкого повышения уровня ЛГ в крови) не отражает регулярность овуляции у пациентки [1, 5].

Опубликована новая классификация нарушений овуляции HyPO-P (разработанная FIGO с целью гармонизации определений и категорий при диагностировании нарушений овуляции), где выделены три основных уровня.

Первый уровень – это отнесение к одному из следующих четырех основных типов: тип I – Hypothalamus (гипоталамические); тип II – Pituitary (гипофизарные); тип III – овариальные (Ovary); тип IV – СПКЯ (PCOS).

Второй уровень – отнесение к анатомической патологии в соответствии с аббревиатурой GAIN-FIT-PIE (Genetic, Autoimmune, Iatrogenic, Neoplasm; Functional, Infectious and Inflammatory, Trauma and Vascular; Physiological, Idiopathic, Endocrine – генетические, аутоиммунные, ятрогенные, новообразование; функциональные, инфекционные и воспалительные, травмы и сосудистые; физиологические, идиопатические, эндокринные).

Третий уровень позволяет выявить конкретную нозологию, вызывающую нарушение овуляции или способствующую ему [1].

Применение классификации предполагает проведение исследований для определения локализации очага и механизма развития овulatory дисфункции.

Наиболее частый тип ановуляции IV при СПКЯ [1, 4] – это пациентки с нерегулярными и редкими менструациями, умеренным гирсутизмом и наличием двух или одного симметрично увеличенного яичника (≥ 10 мл) или яичника с более чем 20 фолликулами без доминантного фолликула или желтого тела по данным вагинального УЗИ.

Нарушения овуляции при СПКЯ имеют место у 75% женщин, у части пациенток случаются спонтанные овуляции.

Гипергомоцистеинемия наблюдается в 3–4 раза чаще у женщин с СПКЯ, чем в популяции: у них повышена частота мутаций генов фолатного обмена, нарушений андрогеногенеза, фолликулогенеза и формирования доминантного фолликула [12].

У женщин, перенесших операции на яичниках по поводу опухолей, эндометриоза, СПКЯ, возможно снижение овариального резерва (ОР), который определяет функциональное состояние детородной системы, полноценность роста, созревания доминантного фолликула и яйцеклетки в нем, овуляции и оплодотворения.

Антимюллеров гормон (АМГ) – основной маркер овариального резерва. У нормально овулирующих молодых женщин пик АМГ приходится на 25 лет, затем постепенно снижается к 50 годам до неопределяемого.

АМГ коррелирует с числом антральных фолликулов (ЧАФ), что отражается в заключении УЗИ яичников, и снижается с возрастом или после резекции яичников.

Таким образом, уровень АМГ в крови может явиться «фертильным паспортом» женщины, определяющим ее способность к зачатию в течение репродуктивного периода, выбор метода и прогноза успешной стимуляции овуляции [11].

Лечебные мероприятия

Для восстановления или стимуляции овуляции:

- исключить другие факторы, препятствующие наступлению беременности (мужские причины, проходимость маточных труб, низкий АМГ и др.);
 - нормализовать вес при ожирении или избыточном весе (ИМТ более 25), корректировать метаболические нарушения, гипергомоцистеинемия и фолатный статус.
- Эффективность лечения ановуляторного бесплодия, восстановления овуляции колеблется (30–90%) и определяется разными факторами [2, 5, 6, 9]:
- клинко-патогенетической формой овulatory нарушений;
 - адекватностью предварительной подготовки, коррекцией метаболических нарушений;
 - правильным выбором метода и схемы индукции овуляции в зависимости от овариального резерва.

Модификация образа жизни, изменение пищевых привычек, снижение калоража питания, физические нагрузки по 30 мин. 3–5 раз в неделю важны для нормализации массы тела и ускорения метаболизма. Снижение веса на 0,5–1 кг в неделю позволяет достичь эффективной потери массы в среднем на 10% за 6 месяцев, улучшения качества жизни [8].

В программе прегравидарной подготовки при женском эндокринном ановуляторном бесплодии и метаболическом синдроме, инсулинорезистентности у пациенток с СПКЯ, при непереносимости или наличии противопоказаний к использованию метформина с целью коррекции метаболических нарушений в качестве препарата выбора используется мио-инозитол (МИ). Его рассматривают как безопасный и

альтернативный подход к лечению женщин с СПКЯ. Дефицит инозитолов у пациенток с СПКЯ рассматривается в качестве одной из причин ИР [3]. Метаболические эффекты инозитола как медиатора проявляются нормализацией постпрандиального уровня глюкозы [3, 12]. Известно, что инозитол способен улучшать фолликулогенез, увеличивать частоту наступления овуляции в циклах стимуляции [5].

Истощение мио-инозитола, локальный дефицит МИ, нарушение соотношения фракций в пользу увеличения D-хиро-инозитола (ДХИ) неблагоприятно для фолликулов яичников, для передачи сигналов ФСГ, что может стать причиной низкого качества яйцеклеток, получаемых в программах ВРТ. Инсулин стимулирует активность эпимеразы и необратимое превращение мио-инозитола в D-хиро-инозитол, вызывая резкое сокращение МИ [2, 6, 12].

Обнаружена прямая связь концентрации МИ в фолликулярной жидкости и качества ооцитов [4]. Дополнительный прием мио-инозитола способен улучшить качество как яйцеклеток, так и эмбрионов.

В ряде исследований приведены случаи, когда достигнут выраженный эффект за 3–6 месяцев приема МИ в терапевтической дозе 4 г: снижение веса, уровня инсулина на 7%, нормализация липидного профиля, снижение гиперандрогении, восстановление овуляции у 41–70% пациенток с СПКЯ, даже с повышенным ИМТ, а также у 15% женщин наступила беременность [2–5]. В таких случаях возможно применение метформина в сочетании с мио-инозитолом или в режиме монотерапии, с учетом его дозозависимых негативных явлений и побочных эффектов на пищеварительную систему, снижение всасывания витамина B_{12} в кишечнике на 30% и его уровня в крови у 5–10% пациенток [12].

Прием мио-инозитола способствует:

- нормализации глюкозы и инсулина в крови, показателей инсулинорезистентности и глюкозотолерантного теста;
- восстановлению метаболического профиля (снижение уровня триглицеридов и общего холестерина плазмы, ИР и уровня глюкозы, снижение ИМТ и уровня лептина);
- восстановлению гормонального профиля (снижение уровня тестостерона, ЛГ, пролактина, инсулина, соотношения ЛГ/ФСГ);
- восстановлению функции яичников (восстановление овуляторного менструального цикла) [2, 8].

Среди мио-инозитол-содержащих препаратов на белорусском рынке наибольший интерес, на наш взгляд, представляет комплексный препарат Миофолик британской компании Amaha Ltd, в состав 1 саше которого входит мио-инозитол (1500 мг), фолиевая кислота 4-го поколения (200 мкг), витамин B_{12} (2,5 мкг) и кальций (лактат кальция) – 62 мг.

Миофолик – это единственный препарат в Беларуси, содержащий высокую терапевтическую дозировку мио-инозитола в 1 саше и фолиевую кислоту в виде ее активной формы – 5-метилтетрагидрофолата.

5-метилтетрагидрофолат отличается 100% биодоступностью независимо от наличия мутации гена MTHRR (полиморфизм C677T), из-за которой усвоение фолатов из пищи невозможно. Эта активная форма чрезвычайно важна именно для пациенток с СПКЯ, у которых этот генный полиморфизм наблюдается в 3–4 раза чаще, чем в целом в популяции (30–40% населения имеют мутацию гена MTHRR) [12].

Наличие в составе препарата витамина B_{12} улучшает усвоение фолиевой кислоты и действует в синергии с ней, а также предотвращает риск развития дефицита

витамина В₁₂ (особенно на фоне приема метформина) и обладает нейропротективным воздействием, способствуя повышению концентрации внимания и памяти, снижению раздражительности, благодаря чему активно применяется для профилактики невынашивания беременности и дефектов нервной трубки плода.

В программах подготовки и проведения ЭКО отмечено улучшение результативности ВРТ после и на фоне приема МИ, способствующего снижению стимулирующих доз ФСГ, оптимизации ответа яичников, получению зрелых ооцитов и повышению количества эмбрионов высокого качества [3].

Комплексное лечение приводит к снижению массы тела, к уменьшению массы висцеральной жировой ткани, улучшению метаболических и гемодинамических показателей, нормализации функции яичников, играющих важную роль в реализации детородной функции [8].

Стимуляция овуляции

Лекарственные средства для стимуляции овуляции разделены на 2 группы: прямые и непрямые стимуляторы. К первой относятся антиэстрогены кломифенцитрат (КЦ) или клостилбегит и ингибиторы ароматаз 3-го поколения (ИА): летрозол и анастрозол. Во второй группе – мочевые и рекомбинантные аналоги ФСГ и ЛГ [8, 9].

Режим назначения КЦ или ИА подразумевает использование их в дозе до 100 мг или до 7,5 мг соответственно с 5-го по 9-й или с 3-го по 7-й дни цикла.

В цикле контролируемой индукции овуляции (КИО) проводят УЗИ-мониторинг роста доминантного фолликула с яйцеклеткой, определяют день и время введения триггера финального созревания ооцита – хорионического гонадотропина, аналога ЛГ. В качестве триггера финального созревания ооцитов применяют препараты хорионического гонадотропина, мочевые или рекомбинантные аналоги и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

Контролируемая индукция овуляции предполагает обязательную синхронность роста ДФ (до 18 мм и более) и толщины эндометрия (не менее 8 мм) ко дню назначения триггера [9].

Негативные эффекты блокады рецепторов E2 при применении КЦ:

- нарушение созревания эндометрия;
- повышение вязкости цервикальной слизи;
- редко: задержка или блокада овуляции, образование кист за счет подъема гонадотропинов (ЛГ>ФСГ).

Недостатки КЦ:

- кломифен-резистентность у 30% пациенток;
- низкая частота беременности (10–15%);
- потенциальная канцерогенность (рак яичников) [10].

Преимущества летрозола [10]:

- адекватный рост эндометрия, так как не подавляются рецепторы E2;
- не нарушается обратная связь гипоталамус – гипофиз – яичник, чем обеспечен монофолликулярный рост.

Существуют схемы использования КЦ или ИА и малых доз рФСГ 75 мг. При применении этой схемы шансы на наступление беременности у женщин с ановуляцией возрастают до 25–27% [11].

Стимулировать овуляцию можно несколько раз, менять препараты и дозы.

Если ановуляция обусловлена гиперпролактинемией или гипотиреозом, терапия первого выбора направлена на нормализацию уровня пролактина или функции щитовидной железы. Если овуляция не восстановилась на фоне агонистов дофамина или L-тироксина в течение 4–6 циклов, проводят индукцию овуляции на фоне приема этих препаратов [8].

В циклах КИО возможно выполнение внутриматочной инсеминации (ВМИ) отмытых сперматозоидов мужа/донора, чтобы увеличить частоту наступления беременности.

В программах ЭКО применяется контролируемая овариальная гиперстимуляция – индукция суперовуляции множества фолликулов [8–15]. Мультифолликулярный рост при применении гонадотропинов в индивидуально подобранных дозах обеспечивает получение методом аспирации фолликулов когорты ооцитов, оценку их качества и возможность выбора лучших для оплодотворения. Отбор культивированных эмбрионов для переноса в матку, посттрансферная поддержка аналогами прогестерона обеспечивает эффективность преодоления бесплодия методом ЭКО в 35–40% случаев.

■ ВЫВОДЫ

В качестве прегравидарной подготовки при наличии ближайших репродуктивных планов у женщин с эндокринным бесплодием и МС для нормализации метаболического здоровья, баланса гормонов, регуляции овуляции, улучшения репродуктивной функции, профилактики гипергомоцистеинемии целесообразно использовать мио-инозитол в содружестве с активной формой фолиевой кислоты. С этой целью можно рекомендовать Миофоллик (Amara Ltd, Великобритания) по 1 саше 3–4 раза в день. Это подготовка к стимуляции овуляции с целью получения ооцитов и эмбрионов хорошего качества и достижения главного результата – наступления и успешного развития беременности, рождения желанных детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Munro M.G., Balen A.H., Cho S., Critchley H.O.D., Díaz I., Ferriani R., Henry L., Mocanu E., van der Spuy Z.M.; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2023;29(1):116–136. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.17116/repro202329011116>
2. Vittorio Unfer, et al. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Endocrinology*. 2016.
3. Leila Nazaria, et al. Effect of myo-inositol supplementation on ICSI outcomes among poor ovarian responder patients: A randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020, 101698.
4. Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *JCEM*. 2023;108(10):2447–2469.
5. Chiu T.T., Rogers M.S. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod*. 2002;17(6):1591–6.
6. Nosenko O., Novikava A. Inositols in Reproductive Medicine. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2021;11(3):357–370. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.008>
7. Dyakonov S. Metabolic syndrome and female reproductive system (review). *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2016;22(2):37–43. doi: [10.17116/repro201622237-43](https://doi.org/10.17116/repro201622237-43)
8. Savochkina Yu., Mihalevich S., Shepel'kevich A. PCOS: clinical picture, diagnostic criteria, principles of restoring reproductive function and correcting metabolic complications. Minsk. 2013;52–53.
9. Nazarenko A. Stimulation of ovarian function. M. 2015;71–80.
10. Kar S. Current evidence supporting «letrozole» for ovulation induction. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2013;6(3):93.
11. Timur H.T., Cimrin D., Gursay Doruk O., Dogan O.E. Determining the age group-based cut-off values of serum anti-Müllerian hormone concentrations to diagnose polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(6):855–863.
12. Ivanova A., Mohort T. PCOS: updated recommendations of international evidence-based guidelines 2023, Minsk. 2024.