

Гистероскопический церкляж перед переносом эмбриона для профилактики преждевременных родов у пациентки с синдромом поликистозных яичников

Ю.Г. Петриченко^{✉1}, Ю.А. Колода^{1,2}, В.В. Коренная¹, Н.М. Подзолкова¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «Центр репродукции «Линия жизни»», Москва, Россия

[✉]yulia_petri@list.ru

Аннотация

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – гетерогенная патология, характеризующаяся хронической ановуляцией, гиперандрогенией, олигоменореей, ожирением и бесплодием. Диагностика и лечение бесплодия при СПКЯ являются актуальной проблемой как для современной репродуктивной медицины, так и для соматического здоровья пациенток. Осложнения беременности при СПКЯ, такие как невынашивание беременности, преждевременные роды, гестационная гипертензия и преэклампсия, задержка роста плода, гестационный сахарный диабет с макросомией, продолжают оставаться огромной проблемой в современном акушерстве. Мы приводим описание клинического случая коррекции истмико-цервикальной недостаточности у пациентки с СПКЯ накануне переноса эмбриона в программе вспомогательных репродуктивных технологий с помощью церкляжа гистероскопическим доступом.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, истмико-цервикальная недостаточность, церкляж, гистероскопия.

Для цитирования: Петриченко Ю.Г., Колода Ю.А., Коренная В.В., Подзолкова Н.М. Гистероскопический церкляж перед переносом эмбриона для профилактики преждевременных родов у пациентки с синдромом поликистозных яичников. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190533

Clinical Case

Hysteroscopic cervical cerclage before embryo transfer for the prevention of preterm birth in polycystic ovary syndrome patient

Yuliia G. Petrichenko^{✉1}, Yuliia A. Koloda^{1,2}, Vera V. Korennaya¹, Nataliya M. Podzolkova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Center for reproduction “Life line”, Moscow, Russia

[✉]yulia_petri@list.ru

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous pathology characterized by chronic anovulation, hyperandrogenism, oligomenorrhea, obesity, and infertility. Diagnosis and treatment of infertility in PCOS still is unsolved problem for modern reproductive medicine. Complications of pregnancy after assisted reproductive technologies in patients with PCOS such as miscarriage, premature birth, gestational hypertension and pre-eclampsia, fetal growth retardation and SGA fetus or gestational diabetes mellitus with macrosomia continue to be a huge problem in modern obstetrics. We describe a clinical case of cervical insufficiency in a patient with PCOS and its correction before embryo transfer by with hysteroscopic cervical cerclage.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, assisted reproductive technologies, cervical insufficiency, cerclage, hysteroscopy.

For citation: Petrichenko Yu.G., Koloda Yu.A., Korennaya V.V., Podzolkova N.M. Hysteroscopic cervical cerclage before embryo transfer for the prevention of preterm birth in polycystic ovary syndrome patient. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190533

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – гетерогенное заболевание, характеризующееся гиперандрогенией, ановуляцией и эхографическими признаками поликистозных яичников [1]. До настоящего времени, несмотря на десятилетия исследований и оживленной полемики в научных кругах, СПКЯ является синдромом-загадкой [2]. Заболевание генетически детерминировано с полигенным типом наследования, при этом конкретный фенотип зависит от эпигенетических факторов внешней среды. Основными клиническими проявлениями СПКЯ являются нарушения менструального цикла, андрогенная дермопатия и бесплодие [3]. При этом причиной бесплодия могут быть не только хроническая ановуляция, но и нарушение рецептивности эндометрия, гиперкоагуляционные нарушения, снижение качества ооцитов [4]. При неэффективности индукции овуляции достаточно часто пациентки с этим синдромом прибегают к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), но проблема получения оптимального количества и качества эмбрионов и достижения беременности без осложнений остается до конца не решенной. Овариальная стимуляция в програм-

ме ВРТ проходит на фоне гормональных изменений, при этом гиперандрогения в процессе стимуляции становится более выраженной [5]. Влияние андрогенов на сосуды матки, процессы ангиогенеза в плаценте, а также нарушения паракринного регулирования сигнальных процессов эндометрия повышают риск невынашивания беременности и гипертензивных нарушений. Известно, что неполноценная секреторная трансформация эндометрия и его морфофункциональная неполноценность могут приводить к дефектам имплантации на ранних сроках беременности как в спонтанных циклах, так и в циклах стимуляции, в том числе в программах ВРТ [6]. Это является фактором риска неудачи в программах ВРТ даже при переносе эуплоидного эмбриона. Гиперинсулинемия, которая часто выявляется у данной группы пациенток, ведет к усугублению резистентности тканей организма к инсулину, что приводит к развитию гипергликемии плода. Риск гестационного сахарного диабета у пациенток с СПКЯ повышен в 3–4 раза [7–9]. Считается, что ожирение негативно влияет на здоровье матери и ее будущего ребенка и является фактором ранних потерь беременности [10]. Кроме того, эта гиперандрогенная/гиперинсулинемическая среда оказывает

провоспалительное действие [11] с увеличением сывороточного С-реактивного белка, лейкоцитов, воспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии [12]. Эти процессы наряду с неблагоприятными изменениями плаценты, такими как нарушение кровотока в спиральных артериях, поражения плацентарных сосудов, могут привести к имплантационным потерям и преждевременным родам, риск которых и так выше после применения ВРТ.

Также в литературе имеются данные о более высоком риске формирования истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) при СПКЯ. Рассматриваются предположения о неблагоприятном влиянии повышения тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата на процессы цервикального ремоделирования и функционирования эндометрия во время беременности. При этом терапия метформином не оказала эффекта на длину шейки матки [13]. Поэтому женщинам с СПКЯ необходим более тщательный мониторинг во время беременности и перед ее планированием. Подготовка к беременности у этой группы пациенток чаще всего включает модификацию образа жизни, снижение массы тела, изменение в питании, при необходимости – использование инсулиносенситайзеров [14].

Клинический случай

В феврале 2016 г. пациентка 34 лет обратилась в центр репродукции (Москва, Россия) с жалобами на отсутствие беременности в течение 3 лет при регулярной половой жизни без контрацепции.

Из гинекологического анамнеза: менструации нерегулярные, через 36–40 дней, по 4 дня, умеренные, иногда скудные, безболезненные.

В августе 2014 г. была беременность двойней на фоне приема клостилбенита и дидрогестерона, закончившаяся самопроизвольным выкидышем в 20 нед беременности. Со слов, предполагаемая причина – ИЦН. В анамнезе вмешательства на шейке матки выявлено не было.

По данным гистеросальпингографии маточные трубы проходимы с обеих сторон.

По месту жительства проведено 4 цикла не прямой и прямой индукции овуляции. Несмотря на рост доминантного фолликула и нормальную толщину эндометрия, беременность не наступала. Обратилась в центр репродукции «Линия жизни».

Проведено дообследование.

Лабораторные данные: тиреотропный гормон – 2,48 мкМЕ/мл (норма – 0,4–4,0 мкМЕ/мл), пролактин – 214 мЕд/л (73–407 мЕд/л), тестостерон – 0,51 пг/мл (0,1–1,1 пг/мл), дегидроэпиандростерон сульфат – 280 мкг/дл (98,8–340 мкг/дл), 17-ОН-прогестерон – 4,06 нмоль/л (1,28–4,83 нмоль/л), инсулин, глюкоза в норме, анти缪ллеров гормон – 13,5 нг/мл.

Данные ультразвукового исследования: объем правого яичника – 12,3 см³, количество антральных фолликулов диаметром 2–9 мм – 15, объем левого яичника – 15,2 см³, количество антральных фолликулов – 20.

У мужа по результатам спермограммы выявлена тератозооспермия. После лечения у андролога улучшения показателей спермограммы не наблюдалось.

Индекс массы тела на момент обследования составлял 29,5 кг/м². Инсулинорезистентность исключена.

На основании анамнеза, клинико-лабораторной, инструментальной диагностики выставлен клинический диагноз. Бесплодие вторичное. Синдром поликистозных яичников (хроническая ановуляция, поликистозная морфология). Мужской фактор (тератозооспермия). Избыточная масса тела. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Учитывая данные анамнеза и показатели спермограммы, решено перейти к лечению с использованием ВРТ.

Пациентка обследована по приказу №107н, противопоказаний к ВРТ выявлено не было.

В течение 3 мес перед программой ВРТ проведена подготовка с помощью модификации образа жизни и диеты, благодаря чему индекс массы тела снизился до 26,6 кг/м², также пациентка принимала препараты фолиевой кислоты.

Овариальная стимуляция в программе ВРТ проводилась с использованием препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (Гонал Ф, стартовая доза 112,5 МЕ/сут). На 7-й день стимуляции наблюдалась стагнация роста фолликулов (отсутствие фолликулов диаметром более 10 мм), Гонал-Ф был заменен на Перговерис (150 МЕ рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона и 75 МЕ рекомбинантного лютеинизирующего гормона). С 9-го дня стимуляции с целью профилактики преждевременного пика лютеинизирующего гормона проводилось введение антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона цетротрикса (Цетротид, 0,25 мг/сут) в течение 4 дней. Учитывая рост более 15 фолликулов диаметром более 12 мм, с целью предотвращения синдрома гиперстимуляции яичников в качестве триггера овуляции использован трипторелин (декапептил 0,2 мг подкожно в живот, однократно). Пункция фолликулов выполнена через 36 ч после введения триггера. Было пунктировано 20 фолликулов, получено 18 ооцитов, 14 из них в метафазе II. Оплодотворение ооцитов проводилось методом ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку), оплодотворилось 10 ооцитов, на 5–6-е сутки культивирования витрифицировано 5 бластоцист хорошего качества. По желанию пациентки, учитывая поздний репродуктивный возраст и достаточное количество эмбрионов, перед витрификацией произведена биопсия трофобласта всех бластоцист, два из них отправлены на преимплантационное генетическое тестирование, согласно результатам которого один эмбрион оказался эуплоидным, а второй – анеуплоидным.

Перед переносом эмбрионов для исключения патологии эндометрия, учитывая наличие СПКЯ и прерывание беременности на позднем сроке в анамнезе, выполнена офисная гистероскопия. Во время исследования внутриматочной патологии не выявлено, проведена биопсия эндометрия. При цервикоскопии отмечались укорочение и расширение цервикального канала: длина влажной порции шейки матки – 25 мм, внутренний диаметр канала по всей длине вплоть до внутреннего зева – 6–7 мм, его направление линейное, складчатость слизистой сохранена. Интраоперационно также наблюдалась постоянная потеря жидкости из полости матки за счет беспрепятственного ретроградного ее оттока из-за чрезмерно расширенного цервикального канала.

Данная анатомическая особенность расценена как предрасполагающий фактор к преждевременному прерыванию беременности. С профилактической целью решено выполнить цервикальный церкляж по Широкарю. С этой целью в асептических условиях под внутривенным наркозом шейка матки обнажена в зеркалах, фиксирована пулевыми щипцами за переднюю и заднюю губу. Выполнены полукруглые разрезы слизистой по передней и задней полуокружностям шейки матки. Мочевой пузырь, слизистая передней и задней стенки влажной отсепарованы кверху. На шейку матки наложен циркулярный шов мерсильеновой лентой по Широкарю, после чего выполнена контрольная цервикоскопия, при которой диаметр канала соответствует диаметру расширителя Гегара №4,5. Слизистая влажной ушита нитью викрил 2/0. Проведена антибактериальная и противовоспалительная терапия.

Результаты гистологического исследования продемонстрировали признаки хронического эндометрита, но при иммуногистохимическом анализе CD138 был отрицательным.

Произведена подготовка эндометрия к криопереносу эмбриона с помощью заместительной гормональной терапии. Пациентка принимала препараты фолиевой кислоты, эстрадиола валерат по 2 мг 3 раза в сутки перорально, ацетилсалициловую кислоту по 75 мг/сут. Толщина эндометрия на момент криопереноса составила 8,1 мм. Перенесен 1 зуплоидный эмбрион (46XY, VIBb). В посттрансферном периоде пациентка получала: эстрадиола валерат по 2 мг 3 раза в сутки, микронизированный натуральный прогестерон 600 мг/сут, препараты фолиевой кислоты, но беременность в данном цикле не наступила.

Еще два эмбриона отправлены на преимплантационное генетическое тестирование, согласно результатам которого один эмбрион оказался зуплоидным, а во втором эмбрионе амплификация не прошла.

Учитывая невынашивание беременности на позднем сроке в анамнезе, а также отсутствие имплантации при переносе зуплоидного эмбриона, выполнено дополнительное обследование, в процессе которого выявлены лабораторные признаки антифосфолипидного синдрома, такие как антитела (иммуноглобулин G) к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину.

В следующем цикле выполнен криоперенос еще одного зуплоидного эмбриона на фоне заместительной гормональной терапии, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. В посттрансферном периоде пациентка получала 17β-эстрадиол (эстрадиола гемигидрат в виде геля) по 2,5 мг 3 раза в сутки, крайон – по 1 аппликатору 2 раза в сутки, препараты фолиевой кислоты, ацетилсалициловую кислоту по 75 мг/сут, эноксапарин натрия по 0,4 мл подкожно в живот ежедневно. Толщина эндометрия на момент криопереноса составила 10 мм. Наступила одноплодная беременность.

Беременность протекала с угрозой невынашивания на ранних сроках с формированием ретрохориальной гематомы с последующими ее организацией и регрессом. В 30 нед стали возникать отеки, в 35 нед присоединилась артериальная гипертензия, в 37 нед возникла протеинурия. В 38 нед в результате кесарева сечения родился живой доношенный мальчик 3340 кг, 54 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки после родов.

Обсуждение

Причина невынашивания беременности во время первой беременности у данной пациентки могла быть обусловлена разными факторами: гиперандрогения и дефицит прогестерона вследствие СПКЯ, многоплодная беременность, а также антифосфолипидный синдром. Для профилактики этих осложнений в программах ВРТ, как правило, используют препараты гестагенов, проводится антикоагулянтная и антиагрегантная терапия, а также важным профилактическим мероприятием является селективный перенос одного эмбриона. Тем не менее у данной пациентки был также проведен профилактический церкляж. Обычно швы на шейку матки накладываются либо до беременности лапароскопическим доступом при наличии оперативных вмешательств на шейке матки в анамнезе, либо во время беременности при наличии ИЦН. Поводом для выполнения церкляжа в данной ситуации явились данные анамнеза, а также имеющиеся анатомические изменения шейки матки уже на этапе, предшествующем криопереносу, что несомненно привело бы к формированию ИЦН уже на ранних сроках беременности, а наличие антифосфолипидного синдрома могло бы усугубить риски потери беременности.

В настоящее время достоверных методов диагностики ИЦН вне беременности не существует, оптимальным является трансвагинальное ультразвуковое измерение длины цервикального канала [14]. Рутинное использование гисте-

роскопии для диагностики ИЦН не рекомендовано, однако у данной пациентки цервикоскопия и гистероскопия выполнены по показаниям, учитывая данные анамнеза.

Риск и осложнения зависят от того, наложен церкляж профилактически, как в данном случае, или экстренно (при выявлении пролабирования плодного пузыря). К осложнениям церкляжа во время беременности относятся хориоамнионит, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, дистоция шейки матки, разрывы шейки матки, формирование шеечно-влагалищного свища [14]. Можно предположить, что церкляж, наложенный до переноса эмбриона, предотвращает использование анестезиологического пособия во время беременности, исключает возможность повреждения плодного пузыря, индукции родовой деятельности, тем самым снижая риски развития осложнений.

Выводы

В программах ВРТ пациентки с СПКЯ заслуживают особого внимания, так как входят в группу риска по невынашиванию беременности. Важную роль играют своевременное назначение препаратов прогестерона и мониторинг пациенток с СПКЯ и беременностью после ВРТ. Мы полагаем, что женщинам с высоким риском ИЦН, имеющим в анамнезе прерывание беременности во II триместре или ранние преждевременные роды и анатомические изменения шейки матки на прекоцепционном этапе, необходимо выполнять профилактический гистероскопический церкляж, который продемонстрировал высокую эффективность и безопасность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., Манухина Е.И. Гинекологическая эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A., Manukhina E.I. Gynecological endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
2. Назаренко Т.А., Гордеева В.А. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 8. [Nazarenko T.A., Gordeeva V.A. IVF for gynecological and endocrine diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; p. 8 (in Russian).]
3. Barthelmeck EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. Front Biosci (Elite Ed) 2015; 6: 104–19.
4. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril 2012; 97 (1): 28–38. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.18-25>
5. Аншина М.Б., Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. и др. Особенности индукции суперовуляции у пациенток с избыточной массой тела и ожирением. Проблемы репродукции. 2009; 1: 65. [Anshina MB, Podzolkova NM, Deck Yu.A. et al. Features of the induction of superovulation in patients with overweight and obesity. Reproduction problems. 2009; 1: 65 (in Russian).]
6. Licht P, Russu V, Wildt L. On the role of hGG in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. Sem Reprod Med 2001; 19: 37–48.
7. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2006; 12 (6): 673–83. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.5-11>
8. Kjerulf LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2011; 204 (6): 558. e1–e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.021>
9. Qin JZ, Pang LH, Li MJ et al. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol 2013; 11: 56. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-56>
10. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod 2001; 16 (12): 2606–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.12.2606>
11. Puttabyatappa M, Cardoso RC, Padmanabhan V. Effect of maternal PCOS and PCOS-like phenotype on the offspring's health. Mol Cell Endocrinol 2016; 435: 29–39. DOI: 10.1016/j.mce.2015.11.030

12. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T et al. Relationship between heart rate recovery and inflammatory markers in patients with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *J Ovar Resh* 2009; 2: 3. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-2-3>
13. Shetelig Løvvik T, Stridsklev S, Carlsen SM et al. Cervical length and androgens in pregnant women with polycystic ovary syndrome: has metformin any effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (6): 2325–31. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3498>
14. Адамян Л.В. и др. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018; 8: 20. [Adamyān L.V. et al. Isthmic-cervical insufficiency. Clinical recommendations (treatment protocol). 2018; 8: 20 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петриченко Юлия Геннадьевна – ст. лаборант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ylia_petri@list.ru

Колода Юлия Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, ООО «Центр репродукции "Линия жизни"». E-mail: julkol@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2502-575X>

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>

Подзолкова Наталия Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

Yuliia G. Petrichenko – Senior Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ylia_petri@list.ru

Yuliia A. Koloda – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Center for reproduction "Life line". E-mail: julkol@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2502-575X>

Vera V. Korennaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>

Nataliya M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019