

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ

А.Ю. Долбина

(Россия, Иркутск, Государственный медицинский университет)

Резюме. В обзоре литературы отражены современные данные о вспомогательных репродуктивных технологиях, особенности ведения беременности ранних сроков, исходы родов и риск для младенцев.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, беременность, экстракорпоральное оплодотворение.

В настоящее время проблема нарушения репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста актуальна не только в акушерской практике, но приобретает социально-демографическое и экономическое значение

Последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в России отмечается увеличение частоты бесплодных браков, составляющих 15–17%. В России бесплодны 4–4,5 млн. супружеских пар [17].

Ведущими причинами бесплодия являются трубно-перитонеальный фактор 40–50%, эндокринные формы 15–30%, эндометриоз 20–30%, мужской фактор 20–40% и бесплодие неясного генеза 5–10% (данные НЦАГиП РАМН, 1999). Практически у половины бесплодных женщин отмечается сочетание от 2 до 5 факторов и более, нарушающих репродуктивную функцию [17]

Развитие высоких технологий (внедрение в практику методов вспомогательной репродукции — МВР, современных ультразвуковых методов исследования, принципов гормонального скрининга) позволяет успешно применять в лечении новые методы восстановления репродуктивной функции.

Пациентки, у которых беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), составляют особую группу, отличающуюся не только от беременных с нормальной репродуктивной функцией, но и от беременных с длительным бесплодием в анамнезе.

Эффективность применения МВР при лечении бесплодия обычно оценивается по частоте наступления беременности в расчете на число пациенток, пункций фолликулов или переноса эмбрионов. Нередко наступившая беременность останавливается в развитии, заканчивается самопроизвольным абортom уже в I триместре или может быть эктопической. Поэтому главным показателем эффективности лечения является число «take home baby» — показатель, рассчитываемый как отношение числа живых детей к общему числу наступивших беременностей (63,3–84,8%) [8].

Вследствие этого закономерно увеличение количества публикаций об особенностях течения беременности и исходов беременностей после применения методов вспомогательной репродукции. Каждая из работ отражает опыт того или иного исследователя в решении этих проблем.

В результате медико-социального исследования В.Н. Локшиным (2005), установлено, что больные бесплодием, прибегающие к ЭКО, имеют свои особенности. Чаще всего это женщины в возрасте от 25 до 35 лет, служащие или домохозяйки,

с высоким уровнем образования, религиозные, состоящие в зарегистрированном или гражданском браке, не бедные, живущие в хороших жилищных условиях [15].

Успех наступления беременности, ее течение исход зависят от множества факторов: поздний репродуктивный возраст, вредные привычки, длительное бесплодие, отягощенный гинекологический анамнез, наличие сопутствующих заболеваний, вирусная и бактериальная инфекция, сопутствующая аутоиммунная патология, многоплодие.

По данным российских ученых, возраст является статистически достоверным фактором, влияющим на успех лечения методом ЭКО и ПЭ, так как с возрастом происходят изменения не только в количестве получаемых яйцеклеток, но и в их качестве. Эти изменения выражаются в увеличении числа дегенеративных ооцитов, анеуплоидии и снижении частоты оплодотворения [6,14]. Как самостоятельный фактор, возраст не определяет исходы ВРТ, а является фактором риска развития хромосомных аномалий у эмбриона [20].

В это же время, австралийские ученые, опубликовавшие свои исследования в *British Medical Journal* (2001), не выявили влияния факторов возраста, наличия СПКЯ, уровня E_2 и акушерского анамнеза на невынашивание после ВРТ. Их исследования показали, что ожирение не только вызывает проблемы с менструальным циклом и овуляцией, но и уменьшает шанс наступления беременности на 60%. Среди пациенток, прибегнувших к лечению МВР шанс беременности при ожирении составил 30% в отличие от 48% при нормальном ИМТ. При ИМТ 30–34 кг/см² частота невынашивания возрастает в 1,56 раза, а при ИМТ >35 кг/см² в 2,06 раза.

Однако исследования E. Winter и соавт. (2002), с использованием многофакторного анализа, установили, что курение, перенос эмбрионов плохого качества повышают риск раннего прерывания беременности, в то время как возраст, ожирение и другие факторы достоверно не повышают риск прерывания беременности.

Толщина эндометрия по данным трансвагинального УЗИ, не является фактором успеха ВРТ и, возможно, сказывается на конечном результате только при значениях ниже пороговых [20]. То же можно сказать об уровне эстрогена и прогестерона, которые предрасполагают к наступлению беременности, если превышают определенные пороговые значения, но их абсолютная величина самостоятельно не влияет на окончательный результат.

Эти же авторы утверждают, что успех имплантации и физиологическое развитие беременности обусловлено, прежде всего, качеством эмбрионов.

Изучение влияния миомы матки на эффективность ЭКО и ПЭ проводилось К.В. Краснопольской и соавт. (2000). В результате исследований выявлено, что интрамуральная и субмукозная локализация миоматозных узлов снижает эффективность ЭКО и ПЭ за счет уменьшения частоты имплантации эмбриона после его переноса и сопровождается самопроизвольным прерыванием беременности. Субсерозное же расположение узлов не оказывает неблагоприятного влияния на беременность.

Гипофункция щитовидной железы — одна из наиболее часто встречающихся причин нарушения репродуктивной функции, но своевременно начатая терапия L-тироксина у этих женщин, правильное ведение беременности, является залогом благоприятного ее исхода для матери и плода (Е.С. Ляшко и соавт., 2003).

Одна из проблем беременности, наступившей в результате ЭКО — многоплодие, относящееся к группе высокого риска акушерских осложнений. Его частота, по разным данным колеблется от 16 до 40% [33]. Некоторые авторы считают многоплодие наиболее частым осложнением методов вспомогательной репродукции, при этом согласно регистру ESHRE за 1999 год, средняя частота родов двойней составляет 24%, тройней — 2,2%, четверней — 0,1%. По данным Н.М. Побединского и соавт. (2001), эти значения составляют 20-30%, 4-6%, 0,2-0,4% соответственно.

Для решения задачи многими авторами рекомендуется уменьшение количества переносимых эмбрионов. Однако вопрос о том, какое количество является оптимальным, является предметом дискуссий.

Подход, при которой в полость матки переносят 2 или 3 эмбриона не только уменьшает частоту осложнений течения беременности и родов, связанных с многоплодием, но и позволяет свести к минимуму необходимость использования редукции плодов при многоплодных беременностях [21].

Однако если при беременности 4 плодами и более целесообразность этой процедуры признана, то при трехплодной беременности ситуация несколько иная. Известно, что возможна и спонтанная резорбция эмбрионов («симптом исчезающих близнецов»).

Вместе с профилактикой многоплодия можно говорить о «лечении» последнего путем редукции числа плодов. Эта процедура может быть альтернативой консервативного ведения многоплодия, позволяющая снизить перинатальный риск, улучшить конечные результаты лечения бесплодия [5, 28].

Однако некоторые авторы отмечают значительное количество осложнений после такого вмешательства, в результате которых происходит увеличение репродуктивных потерь во II и III триместрах. Причиной прерывания беременности является хориоамнионит [21].

Только 65% всех беременностей после ЭКО заканчивается рождением живых детей. Первостепенную роль в этой статистике играют спонтанные аборт, частота которых составляет 17-30%. При этом беременность прерывается в основном в ранние сроки.

Исследования С. Staessen с соавт. (1995), R. Isaksson (2002) [28] также указывают на высокую частоту спонтанных аборт (12-29%), как наиболее распространенное осложнение после проведения программы стимуляции овуляции.

Вероятность спонтанного аборта увеличивается и с возрастом, при этом большую роль играет «возраст» ооцитов

До 80% самопроизвольных прерываний, в том числе после ЭКО и ПЭ, приходится на I триместр, причем доля ранних выкидышей, связанных с генетическим дефектом, составляет 50-60% (В.М. Сидельникова и соавт., 2004)

Критические сроки беременности следует считать 23-24-ю и 28-32-ю недели [21].

Наиболее частые осложнения беременности: угроза прерывания — 25,3-58%, преждевременные роды — 16,7-67%, истмико-цервикальная недостаточность — 60%, фетоплацентарная недостаточность — 19,3%, гестоз — 64,5%, преждевременные роды — 5,4-16,7%, абдоминальное родоразрешение — 30,6%, из них 13,3% — экстренное.

Выбор тактики ведения родов задача чрезвычайно важная. Оптимальными сроками родоразрешения являются при одноплодной беременности — 38-39 недель, при двойне — 37 недель, при тройне — 33-34 недели. При наличии тройни, а также при двойне у пациенток с женским или сочетанными факторами бесплодия показано родоразрешение путем кесарева сечения [21].

Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения преобладает над родами через естественные родовые пути и составляет 65% [8]. Наиболее частыми показаниями к кесареву сечению являются преждевременная отслойка плаценты, плацентарная недостаточность II-III степени, преждевременное излитие околоплодных вод, развившаяся в родах аномалия родовой деятельности, осложнённый гинекологический анамнез, старший возраст пациенток (неблагоприятное сочетание относительных показаний), многоплодие

Таким образом, беременные пациентки после ЭКО составляют группу высокого риска по невынашиванию беременности, развитию гестоза и плацентарной недостаточности.

Новорожденных следует отнести к высокой группе риска в отношении незрелости, дыхательной недостаточности даже при доношенной беременности.

Общая частота пороков развития у детей, родившихся после применения МВР, составляет 2,7%, что не превышает общепопуляционный уровень (1,7-3,6%) [8].

Дети, родившиеся от матерей с эндокринными формами бесплодия, являются соматически здоровыми. Репродуктивная функция у потомства первого поколения, вероятно не страдает. Использование ВРТ не способствует формированию генетических дефектов у эмбрионов [2,17].

Ведение беременности во II и III триместре, а также родов и послеродового периода в значительной степени не отличаются от беременности, наступившей естественным путем, за исключением расширения показаний к родоразрешению путем операции кесарева сечения (В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, 2004).

Первый триместр для ведения является наиболее сложным. Дозы гормонов подбирают ин-

дивидуально, исходя из показателей эстрогенов и прогестерона в плазме крови [11].

Режимы терапии подбираются эмпирическим путем. Помимо пользы, которая возможна от применения выбранной схемы поддержки, возможен непосредственный вред, так как речь идет о значительных дозах гормональных препаратов в первые недели беременности. Ограниченные исследования в этой области связаны с нежеланием идти на определенный риск, снижая режимы поддержки.

Между протоколами поддержки лютеиновой фазы в России и зарубежном существуют существенные различия [3].

Беременность наступает и развивается на фоне высокого уровня E_2 при относительно низком уровне прогестерона в плазме крови. D.Navot и соавт. показали целесообразности применения препаратов прогестерона в программе ЭКО для оптимизации имплантации после ПЭ [27, 29].

Вопросы применения препаратов прогестерона для поддержания второй фазы менструального цикла и лечения угрозы невынашивания, не является предметом дискуссий.

Объем и продолжительность гормонотерапии варьирует в зависимости от формы бесплодия, характера сопутствующей гинекологической и эндокринной патологии, возраста беременной. Для поддержания функции желтого тела используется утрожестан 400 мг в сутки или дюфастон 30 мг в сутки до 12–16 недель. При отсутствии признаков синдрома гиперстимуляции яичников, применяют препараты ХГ 500–1500 Ед. 1–2 раза в день до 12 недель. По показаниям глюкокортикоиды, тиреотропин, гестагены до 20–24 недель [11].

Отмена прогестерона без угрозы самопроизвольного прерывания беременности в искусственных циклах возможна при сроке 9 недель. Пролонгированный прием препаратов прогестерона может оказывать тератогенное влияние на развивающийся плод, а прием микронизированных форм во II–III триместре, повышает риск внутрипеченочного холестаза. С 8–9 недель гормональная поддержка прогрессирующей бере-

менности полностью обеспечивается стероидогенезом синцитиотрофобласта (эндогенный синтез). Преобладание плацентарного синтеза начинается с 6 недель беременности [20].

Schmidt KLT и др. (2001), сравнивали частоту родов после ЭКО/ИКСИ в зависимости от назначения прогестерона в первые три недели после положительного ХГЧ-теста у 400 беременных. В обеих группах прогестерон назначали интравагинально 600мг/день со дня переноса эмбрионов в течение 14 дней до ХГЧ-теста. Далее 200 женщин не получали прогестерон, а другие 200 применяли его еще 3 недели. Роды произошли у 126 и 128 беременных соответственно. В результате чего, авторы не оправдывают поддержку прогестероном у беременных больше двух недель.

Препарат натурального микронизированного прогестерона в форме вагинальных капсул обеспечивает адекватную подготовку эндометрия для успешной имплантации эмбриона и гормональную поддержку беременности раннего срока при отсутствии его эндогенного синтеза [26].

Не выявлено достоверных различий при сравнении вагинального и внутримышечного путей введения в эффективности. Клиническое превосходство вагинальных форм над пероральными, подтверждено исследованиями [26, 31, 32].

При ведении пациенток, беременных после использования ВРТ, помимо гормональной терапии и применения спазмолитических и токолитических средств целесообразно использовать антигипоксические препараты, что позволяет снизить частоту развития плацентарной недостаточности, гипотрофии и гипоксии плода. Применение актовегина на ранних сроках беременности, наступившей после применения методов ВРТ, в большинстве случаев приводит к благоприятным акушерским и перинатальным исходам [16,23].

Доказано, что применение трентала и актовегина у пациенток с нарушениями маточно-плацентарно-плодового кровотока позволяет нормализовать гемодинамические показатели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аржанова О.Н., Корсак В.С., Орлова О.О., Пайкачева Ю.М. Течение и исход беременности у женщин с бесплодием в анамнезе. // Пробл. репр. — 1999. — № 3. — С. 54–58
2. Байбарина Г.В. Индуцированная беременность: особенности течения и значение генетических факторов в невынашивании: Автореф. дис. ...к-та мед наук. — М., 2004.
3. Белобородов С.М. Тактика поддержки лютеиновой фазы в программе ВРТ — современные тенденции // Пробл. репр. — 2003. — № 4. — С. 43–46.
4. Белобородов С.М., Анкирская А.С., Леонов Б.В., Фурсова С.А. Микроэкология влагалища и частота беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона. // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 3. — С. 29–32.
5. Боярский К.Ю. Исходы в программе ЭКО с высокой частотой наступления клинической беременности. // Тезисы XII Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека, 2003.
6. Боярский К.Ю., Василевская С.Е.

- Цитогенетический анализ ооцитов, полученных у старшей возрастной группы в программе ЭКО. // Пробл. репр. — 1998. — № 4. — С. 34–36.
7. Ероян Л.Х., Курцер М.А., Краснополянская К.В. Перинатальные исходы у пациенток после экстракорпорального оплодотворения. // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 2. — С. 60–61.
8. Здановский В.М., Витязева И.И. Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (МВР). // Пробл репр. — 2000. — Т6. № 3. — С. 55–56.
9. Корнилов Н.В. Препарат натурального микронизированного прогестерона — утрожестан для заместительной гормональной терапии в циклах ВРТ. // Пробл. репр. — 2000. — № 5. — С. 50–55.
10. Корсак В.С., Исакова Э.В., Каменецкий Б.А., Кирсанов А.А. Подготовка пациентов и порядок проведения экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО: Методические рекомендации. — СПб.: 2001. — 23с.
11. Корсак В.С., Громыко Ю.Л. Исакова Э.В.

Алгоритм ведения и исходы беременности, наступившие в результате вспомогательных репродуктивных технологий. // Пробл. репр. — 2003. — № 3. — С.

12. Краснопольская К.В., Сичинава Л.Г., Калугина А.С. Использование экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у больных миомой матки небольших размеров. // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 1. — С. 56-58.

13. Курцер М.А., Ероян Л.Х., Краснопольская К.В. Беременность и роды у пациенток после ЭКО. // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 5. — С. 24-28.

14. Кустаров В.Н., Боярский К.Ю. Влияние возраста на частоту наступления беременности в программе ЭКО. // Пробл. репр. — 1999. — № 5. — С. 46-49.

15. Локшин В.Н. Медико-социальная характеристика женщин, беременность которых наступила в результате ЭКО. // Пробл. репрод. — 2005. — № 1.

16. Назаренко Т.А., Дурина Э.Р., Байбарина Г.В. Лечение бесплодия и здоровье потомства. // Тезисы XII Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека, 2003.

17. Назаренко Т.А., Лысая Т.Н., Смирнова А.А., Байбарина Г.В. Ведение ранних сроков беременности, наступившей после применения вспомогательных репродуктивных технологий. — Internet: <http://www.nycomed.ru/>

18. Перфильева Н.В. Особенности течения и исхода беременности у женщин после применения ВРТ. // Тезисы XII Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека, 2003.

19. Побединский Н.М., Ляшко Е.С., Титов С.Ю., Кузнецова А.В. Использование репродуктивных технологий и результаты родов при многоплодной беременности. // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 3. 16-17

20. Репина М.А., Корнилов Н.В. Препарат натурального микронизированного прогестерона для заместительного гормонального лечения в репродуктологии. // Журнал акуш. и жен. бол. — 2000. — Т. XLIX. № 1. — С. 45-49.

21. Савельева Г.М., Курцер М.А., Краснопольская К.В., Ероян Л.Х., ЭКО в лечении бесплодия. Ведение беременности и родов. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. LII. № 3. — С. 9-13.

22. Стрижаков А.Н., Здановский В.М., Мусаев З.М., Коломнина Е.А., Витязева И.И. Ведение беремен-

ности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: осложнения и их лечение. // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 2. — С. 22-26.

23. Стрижаков А.Н., Здановский В.М., Мусаев З.М., Коломнина Е.А., Витязева И.И. Ведение беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: осложнения и их лечение. // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 6. — С. 20-24.

24. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. — 2-е изд., доп. — М., 2004.

25. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. // Human Reproduction. — 2002. — vol.17, № 12. — P. 3260-3274.

26. Bourgain C., Devroey P., Van Waesberghe L., et al. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. // Hum. Reprod. — 1990. — № 5. — P. 537-543.

27. Daya S., Gunby J. Luteal phase support in treatment cycles with assisted reproduction. Cochrane Reviews 1999; on CD

28. Isaksson R., Gissler M., Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case — control study // Human Reproduction. — 2002. — Vol. 17, № 7. — P. 1755-1761.

29. Navot D., Anderson T.L., Droech K., et al. Hormonal manipulation of endometrial maturation. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 801-807/

30. Penzias A.S. Luteal phase support. // Fertil Steril. — 2002. — Vol. 77(2). — P. 318-323.

31. Pritts E.A., Atwood A.K. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. // Human Reproduction. — 2002. — Vol. 17, № 9. — P. 2287-2299

32. Tavaniotou A., Smits J., Bourgain C., Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. // Human Reproduction. — 2000. — Vol. 6, № 2. — P. 139-148.

33. Willem Ombelet, Petra de Sutter, Josiane Van der Elst, Guy Martens Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction — the Belgian project. // Human Reproduction. Update. — 2005. — Vol. 11(1). — P. 3-14

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY, PECULIARITY OF PREGNANCY AND OBSTETRIC OUTCOMES

A.U. Dolbina

(Russia, Irkutsk State Medical University)

This article present modern data about assisted reproductive technology, peculiarity of early pregnancy management, Outcomes of labor and risk for infants.