

УДК 618.177:616-08

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

Ю.А. Лызикова

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Реферат

В последние годы в лечении женского бесплодия все чаще стали применяться новые технологии искусственного оплодотворения, что привело к увеличению числа многоплодных беременностей, перинатальных осложнений. Статья посвящена актуальным вопросам снижения осложнений беременности, наступивших после ЭКО и повышению эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

Бесплодный брак является одной из актуальных социальных, общегосударственных проблем. Частота его составляет 15-25 % и не имеет тенденции к снижению, что стимулировало развитие экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [2, 20]. В настоящее время на основе метода ЭКО разработан целый ряд подходов, которые объединены общим термином - «вспомогательные репродуктивные технологии». К ним относятся: ЭКО, перенос женских и мужских гамет в маточные трубы, перенос зигот, ЭКО с использованием замороженных эмбрионов, а также ЭКО с применением интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Во всех этих случаях речь идет не об одноэтапном лечении, а о последовательной реализации отдельных этапов, принято говорить не о методе, а о программе ЭКО. Первоначально метод рассматривался как способ лечения абсолютного трубного бесплодия, однако на сегодняшний день ВРТ считается универсальным, эффективным способом лечения всех видов бесплодия, включая мужское и идиопатическое. Сведения об эффективности программы ЭКО разноречивы по данным разных авторов и составляют от 18 до

40% [2, 3, 21]. Однако, если учесть, что до появления данного метода многие бесплодные семьи не могли рассчитывать на рождение детей, эти показатели являются удовлетворительными. Решение проблемы повышения эффективности программы ЭКО осложняется высокой частотой гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, возрастом пациентов [20]. При этом отклонения в функциональном состоянии репродуктивной системы в бесплодном браке характерны как для женщин, так и для мужчин, исходя из этого, проблема бесплодия должна рассматриваться применительно к супружеской паре. Кроме этого, за последние годы возросла инфицированность населения. Оценив инфекционный статус пациентов, готовящихся к ЭКО, В.И. Кулаков определил у 60% инфицированность заболеваниями, входящих в TORCH-комплекс [8]. Следует отметить, что при реализации программы ЭКО имеется двойной риск активации указанных заболеваний - при стимуляции суперовуляции и во время беременности. Абдулмеджижова А.Г. и соавторы в своих исследованиях определили снижение частоты имплантации в 2 раза у пациенток с вирусом простого герпеса в фолликулярной жидкости [4]. По данным других авторов бессимптомно протекающая инфекция эндометрия может приводить к нарушению процесса имплантации после ЭКО [22]. Исходя из этого, к реализации программы ЭКО следует приступать только после лечения инфекционной патологии, при отсутствии активной формы заболевания. По данным некоторых авторов, после проведения эндокринной коррекции и лечения сопутствующей патологии, эффективность программы ЭКО может возрастать до 95% [3,8].

Первые попытки ЭКО проводились в естественных циклах, однако это существенно осложняло процесс и снижало частоту наступления беременности. Введение в практику ВРТ агонистов ГнРГ позволило сделать индукцию суперовуляции действительно контролируемой благодаря полному подавлению спонтанной секреции гонадотропинов, однако остается актуальной проблема подбора схемы стимуляции суперовуляции. По данным В.И. Кулакова, наилучшие результаты получены при применении трипторелина (декапептил и декапептил-депо)

[8]. Применение агонистов рилизинг - гормона гонадотропинов (аРГ-ГН) позволяет предотвратить появление спонтанного пика ЛГ, однако, указанные препараты способны влиять и на другие тронные функции гипофиза, что необходимо учитывать при стимуляции овуляции у женщин с экстрагенитальной патологией. Под воздействием стимуляции супероуляции не только во много раз возрастает активность фолликулогенеза в яичниках, но и изменяется ряд других эндокринных параметров. Основной риск связан с развитием синдрома гиперстимуляции яичников, который сопровождается резким возрастанием в крови онкомаркера СА - 125 [1]. Неоднозначным остается вопрос о целесообразности включения в программу ЭКО оральных контрацептивов. Некоторые авторы подтвердили способность оральных контрацептивов также и предотвращать спонтанный пик ЛГ [7]. Rombauts L. и соавторы использовали оральные контрацептивы до применения аналогов рилизинг-гормонов и отметили увеличение частоты наступления беременности у этих женщин в 1,2 раза. Подобные результаты были получены и другими авторами [22]. В то же время, Kolibianakis E. показал, что прием оральных контрацептивов не влияет на частоту наступления беременности, однако сопровождается более высоким уровнем потерь беременности. Believer J. не получили различий ни в частоте наступления беременности, ни в вероятности ее прерывания у женщин, получавших и не получавших оральные контрацептивы [10]. Некоторые исследователи считают целесообразным использовать оральные контрацептивы у женщин с чрезмерным ответом яичников, в том числе и с синдромом поликистозных яичников, начиная применение агонистов гонадотропинов в последние 5 дней их приема. Полюжительный эффект авторы связывают с изменением соотношения ФСГ/ЛГ и уменьшением концентрации андрогенов в сыворотке крови. Неоднозначные данные получены исследователями при изучении эффективности применения оральных контрацептивов у пациенток с «бедным» ответом яичников [11]. Однако ряд исследователей сходятся во мнении об эффективности комбинированных оральных контрацептивов в предотвращении функциональных кист яичника. Кроме этого, следует дифференцировать схемы стимуляции овуляции у женщин с различными гинекологическими заболеваниями. Например, пациенткам с синдромом поликистозных яичников необходимо применять индивидуальный подбор схем лечения. При преимущественно центральной форме заболевания разница между препаратами практически отсутствует, поэтому при этой форме целесообразно использовать менее дорогостоящую схему, при надпочечниковой форме эффективность ее намного ниже, в этом случае необходимо принимать агонисты гонадотропин-рилизинг гормона. При этом необходимо отметить, что различия в эффективности применения Рекombинантным ФСГ и ЧМГ отсутствуют. При яичниковой форме заболевания эффективно применять схему с агонистами РГ-Гн и Рекombинантным ФСГ [11]. С целью повышения эффективности и безопасности программ ВРТ у пациенток с ожирением целесообразно проводить стимуляцию овуляции на фоне сенснтайзеров инсулина [12]. Актуальны дальнейшие исследования, направленные на улучшение эффективности программы у пациенток со сниженным ответом на супероуляцию. Причиной

такой патологии можно считать снижение овариального резерва, что, в свою очередь, снижает эффективность схем стимуляции супероуляции [10]. Таким образом, уже на первом этапе выбора оптимальной схемы лечения бесплодия методом ЭКО возможно избежать применения дорогостоящих схем стимуляции овуляции, а также и заведомо неэффективных схем; индивидуальный подбор адекватной схемы стимуляции может улучшить результаты проведения программы ЭКО.

Следует отметить, что около 40% случаев бесплодия обусловлены мужским фактором и связаны с количественным и качественным нарушением сперматогенеза. Поэтому существенным достижением в лечении данной патологии является разработка метода ИКСИ в ооцит в программе ЭКО. Благодаря этому оплодотворение стало возможным при наличии единичных сперматозоидов и появился шанс иметь генетически родное потомство у мужчин с тяжелыми формами бесплодия. Наиболее высокая эффективность отмечена у супружеских пар с обструктивной азооспермией, в то время как пациенты с необструктивной формой имеют менее благоприятный прогноз.

Успешное лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий привело к появлению новой проблемы - получению здорового потомства. Необходимым этапом в лечении бесплодия должно стать медико-генетическое консультирование, на основании которого врач получает информацию о необходимости проведения генетических исследований у супружеской пары. В литературных данных есть указания на возможность исследования отделяемого цервикального канала цитологическим, иммуногистохимическим методами. По данным различных авторов, выявляемость клеток трофобласта в отделяемом из цервикального канала колеблется от 40 до 90% [6]. Отмечена зависимость между сроком беременности и определением клеток трофобласта - в 7-8 недель она максимальна, что открывает новые перспективы в области неинвазивной и минимально инвазивной пренатальной диагностики. В настоящее время разработаны технологии, позволяющие подтвердить фетальное происхождение клеток в различном биологическом материале. В литературных источниках описан случай выявления хромосомной транслокации у одного плода из двойни при анализе отделяемого из цервикального канала помощью указанного метода [6].

Следует особое внимание уделять рациональной врачебной тактике при ведении беременности, полученной после программы ЭКО [19]. Нередким осложнением у этой группы пациентов считаются гестозы, что объясняется неполноценной инвазией трофобласта. По-видимому, этапы индациии, имплантации плодного яйца является наиболее уязвимыми, поэтому рациональная врачебная тактика повышает шансы пролонгирования беременности. Особую актуальность приобрела проблема сохранения беременности, так как частота успешной попытки ЭКО редко превышает 40%, при этом до рождения жизнеспособных детей донашивается только в 60% случаев [9,18]. Частота спонтанных абортс у пациенток после ЭКО составляет 18-45% [19]. Специфика течения беременности у пациенток после ЭКО связана с массивной гормонотерапией. Использование больших доз гормонов для стимуляции фолликулогенеза

и для поддержания функции желтого тела может вызвать нарушение защитно-приспособительных механизмов гомеостаза и обуславливать тромбофилические нарушения, и как следствие, приводить к отслойке хориона и образованию ретрохориальных гематом [19]. Возможности оценки течения беременности немногочисленны, определение гормонов фето-плацентарного комплекса малоинформативно на фоне гормональной поддержки беременности, особенно при многоплодии. Залогом успеха в профилактике невынашивания беременности является обследование и оздоровление супружеской пары до начала стимуляции овуляции в программе ЭКО.

Успешная имплантация требует наличия нормального эндометрия с выраженным рецепторным аппаратом, что требует дальнейшего исследования в этой области. Различные патологические изменения слизистой матки могут привести к нарушениям и дефектам прикрепления зародыша как в естественных циклах, так и в циклах ВРТ. Алиева К.У. в своих исследованиях использовала донатор оксида азота и переменное магнитное поле низкой частоты с целью улучшения маточной гемодинамики и подготовки эндометрия к имплантации [17]. Авторами получены неоднозначные результаты в группах женщин с различной патологией, что указывает на необходимость индивидуального подхода к данной проблеме с учетом клинико-анамнестических данных. Благодаря широкому внедрению вспомогательных репродуктивных технологий возрастает число многоплодных беременностей, при увеличении числа плодов в геометрической прогрессии возрастает перинатальная заболеваемость, увеличивается число осложнений беременности. Известно, что сама многоплодная беременность определяет высокий риск перинатальной патологии, однако он существенно возрастает в случае ЭКО [3, 9]. Маслянюк Н.А. изучила состояние детей аг многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения и отметил, что каждому второму недоношенному ребенку присвоена 3-4 группа здоровья, а нормализация речи, двигательной активности у большинства происходит только к 3 году жизни. Результаты исследований Манзенюк Н.А. подтверждают, что многоплодная беременность после ЭКО представляет собой высокий риск для ребенка. Следует отметить, что в отечественных литературных источниках на сегодняшний день отсутствуют данные о состоянии здоровья детей, родившихся после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Повышение эффективности программ ВРТ не представляется возможным без изучения молекулярных процессов нормально и патологически протекающих процессов. Инвазия трофобласта представляет собой процесс, сходный со злокачественным ростом, когда клетки атакуют неповрежденные ткани, инвазионная способность проявляется благодаря протеолитическим ферментам [5,14,16]. В исследованиях последних лет есть указания на роль фактора Ингибирования лейкемии в процессе развития эмбриона [14]. Авторами было убедительно показано, что у женщин с бесплодием и привычным невынашиванием существуют значительные нарушения продукции указанного фактора. В литературных источниках содержатся факты, свидетельствующие о важной роли локальных факторов (внутриматочной и плацентарной) в развитии невынашивания [15]. При изучении данной проблемы следует особо обратить внимание, что

одним из абортотенных факторов у человека является стресс. Считается, что в этом случае медиатором является нейропептид субстанция Р (SP), который выделяется нервными окончаниями и вызывает увеличение продукции TNF иммунокомпетентными клетками маточно-плацентарного комплекса. На основе указанных данных можно предположить, что для отторжения плода необходимы два типа сигналов: триггерные (стресс) и примирующие (цитокины). Регуляция процессов имплантации и плацентации является тончайшим механизмом работы огромного числа регуляторных единиц. Неизученными остаются эти механизмы у пациенток с ВРТ, можно предположить, что оплодотворение *in vitro* сопровождается изменением регуляции имплантации и плацентации, что и приводит к большому числу неудачных попыток ЭКО. Сидельникова В.М. в своих исследованиях установила повышение лимфокинактированных CD 56, 16 после ЭКО, что ведет к нарушению баланса между регуляторными и провоспалительными цитокинами в сторону преобладания последних, что приводит к прерыванию беременности [15]. Маркина Л.А. и соавторы доказали, что высокие уровни γ -интерферона и фактора некроза опухоли, а также низкие показатели ИЛ-6 в фолликулярной жидкости являются неблагоприятными признаками для течения беременности [2]. Однако предложенная ими методика требует применения дополнительных средств, кроме того, результат становится известным на этапе культивирования эмбриона и не оставляет времени для медикаментозной коррекции. Следует отметить, что на сегодняшний день 8 литературных источниках не отражена полная картина, отражающая изменения цитокинов в сыворотке крови и их возможную роль в исходе программы ЭКО. При применении дорогостоящих методик экстракорпорального оплодотворения важно определить наиболее информативные и значимые методы раннего прогноза результативности лечения бесплодия с помощью программ ЭКО. Зарубежными авторами были изучены концентрации ингибинов А и В, лептина, лакто-феррина, гомоцистеина, кортизола, однако ими не получено однозначных биохимических индикаторов прогноза оплодотворения ооцитов и развития эмбрионов [21]. Поэтому актуальными являются исследования, которые помогут изучить регуляторные взаимодействия у пациенток программы ЭКО, что позволит найти новые подходы к решению актуальной проблемы повышения эффективности ВРТ.

Таким образом, литературные материалы свидетельствуют о том, что подготовка к зачатию перед проведением программы ЭКО требует тщательного подхода. Несмотря на многочисленные исследования, многие стороны актуальной проблемы повышения эффективности программы ЭКО требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Барабанов, В.С. Новое в пренатальной диагностике и в профилактике наследственных и врожденных болезней у плода человека / В.С. Баранов // Акушерство и гинекология. - 2007. - №5. - С. 45-50.
2. Белки, цитокины и анитенспецифические иммунокомплексы фолликулярной жидкости и сыворотки крови у женщин при экстракорпоральном оплодотворении / Л.А. Маркина (и др.) // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатоло-

- гии. - 2008. - Том 7, №5. С. 29-32.
3. Буравченко, Н.Б. Оптимизация условий имплантации эмбрионов при лечении бесплодия с помощью ВРТ / Н.Б. Буравченко, В.М. Здановский // Проблемы репродукции. -2009. - №3. С.49-53.
 4. Влияние бессимптомной формы герпес-вирусной инфекции на эффективность лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий / А.Г. Абдулмеджидова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2009. - №1. - С. 45-48.
 5. Гнипова, В.В. Особенности ведения беременности, наступившей после ЭКО и осложнившейся кровотечением в I триместре / Гнипова, В.В., Сидельникова, В.М. // Проблемы репродукции. - 2008. - №4. - С. 39- 43.
 6. Значение эмбриональных клеток, выделенных из цервикального канала, в ранней неинвазивной пренатальной диагностике / Н.И. Федорова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2010.-№1. -С.28-30.
 7. Калинина, Е.А., Дюжева, Е.В. Применение пероральных контрацептивов в программе экстракорпорального оплодотворения / Е.А. Калинина, Е.В. Дюжева // Акушерство и гинекология. - 2009. - №2. - с.11-13.
 8. Кулаков, В.И. Спорные и нерешенные вопросы вспомогательной репродукции у гинекологических больных / В.И. Кулаков // Акушерство и гинекология. Приложение. - 2006. - с.4-8.
 9. Маслянюк, Н.А. Многоплодная беременность после экстракорпорального оплодотворения как фактор риска недоношенности и задержки внутриутробного развития / Маслянюк, Н.А. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010.-Том LIX, выпуск I. -С. 116- 121
 10. Милютина, М.А. Экстракорпоральное оплодотворение у пациенток со сниженным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции / М.А. Милютина // Акушерство и гинекология. - 2007. - №3. - С.26- 28.
 11. Особенности ведения пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников / И.С. Морозова, М.С. Добровольский, С.П. Гайдуков // Журнал акушерства и женских болезней. - 2009. - Том LVIII, выпуск 5. - С. 139-140.
 12. Особенности ВРТ у пациенток с ожирением (обзор литературы) / Подзолкова, И.М., Аншина, М.Б., Колода Ю.А. // Проблемы репродукции. - 2008. - №4. - С. 44- 49.
 13. Преимплантационная генетическая диагностика моногенных заболеваний: собственные результаты / П.А. Базанов [и соавт.] // Проблемы репродукции. - 2009. - №2. - С. 48-53.
 14. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в рефлексии имплантации и плацентации / Л.А. Никитина [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2007. - №3. - С. 5- 10.
 15. Сельков, С.А. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии / С.А. Сельков, О.В. Павлов // Журнал акушерства и женских болезней.-2010. -Том LIX, выпуск I. -С. 122- 127.
 16. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности - современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. - 2007. - №5. - С. 24-27.
 17. Современные подходы к подготовке эндометрия у пациенток с ранее безуспешными исходами программы экстракорпорального оплодотворения / К.У. Алиева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. - 2008. - №5. - с.39-43.
 18. Фолликулярная жидкость как среда, определяющая качество ооцита и исход программ ВРТ (обзор литературы) / Л.А. Ильина [и др.] // Проблемы репродукции. - 2008. - №4. - С.27-38. Характер изменений андрогенскрегирующей функции яичников после хирургического лечения синдрома поликистозных яичников и его влияние на эффективность последующего экстракорпорального оплодотворения / К.В. Краснопольская, Е.С. Булычева, С.Л. Горский // Акушерство и гинекология. - 2009. - №1. - С.49-52.
 19. Пгтогенетическое обследование супружеских пар в программе ЭКО / О.В. Барцева [и соавт.] // Проблемы репродукции. 1998.- №4. - С. 37-38.
 20. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease /C. L. Haggerty (etal), J.7 American Journal of Obstetrics & Gynecology [Electronic resource! — 2003. — Vol. 188. M1, — Mode of access: <http://vww.elsevier.com>. — Date of access: 16.11.09.
 21. Expression and regulation of interleukin-8 in human fallopian tubal cells/N. Mulayim [etal.]/American Journal of Obstetrics & Gynecology [Electronic resource] — 2003. — Vol. 188, As3. — Mode of access. <http://ww.v.sciencedirect.com>. — Date of access: 04.05.10.
 22. Falcone, T. Future directions and development in reproductive surgery / T Falcone // International Congress Series [Electronic resource] — 2004. — Vol.1266. — Mode of access: <http://www.sciencedirect.com>. — Date of access: 05.04.06.
 23. Infertility: Testing of helpseeking model / L. White [et al.] // Social Science & Medicine [Electronic resource] — 2006. — Vol.162, Ht 4. — Mode of access: <http://vww.seiencedirect.com>. --Date of access: 15.04.10.

TECHNOLOGIES OE ARTIFICIAL INSEMINATION FOR INFERTILITY TREATMENT

Lyzikova Y.A.
Educational institution «Gomel State Medical University»

New technologies of artificial insemination for the female infertility treatment are being used in progress during the last years, that resulted in an increase of frequency of polycarpic pregnancies and perinatal complications cases. The article is dedicated to the actual questions of decreasing of pregnancy complications resulting from extra-corporeal fertilization and increasing of effectiveness of supporting reproductive technologies.