

Возможности улучшения результативности программ экстракорпорального оплодотворения у «трудных» пациенток

Е. А. Федорова, Е. Б. Рудакова, Л. Ю. Замаховская, Т. В. Стрижова

Широкое внедрение в нашей стране вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в лечении бесплодия в браке, включение одного из видов этих высоких технологий (базовой программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ)) в программы обязательного медицинского страхования (ОМС) позволило выявить целые группы пациенток, требующих особого подхода к проведению циклов ЭКО. Это группы так называемых «трудных» пациенток.

Наилучшие результаты программ ЭКО и ПЭ отмечаются у пациенток моложе 35 лет с трубно-перитонеальным фактором бесплодия при отсутствии мужского фактора. Сложности в плане снижения эффективности программ ЭКО и/или появления осложнений возникают у пациенток групп риска по этим осложнениям, у пациенток поздней стадии репродуктивного периода (старше 35–40 лет) и при бесплодии, ассоциированном с некоторыми гинекологическими заболеваниями.

К группе наиболее часто встречающихся «трудных» можно отнести следующих пациенток:

- с прогнозом «бедного» или слабого ответа яичников на овариальную стимуляцию;
- в поздней стадии репродуктивного периода;
- со снижением овариального резерва в раннем и зрелом репродуктивном возрасте;
- с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) с поражением яичников, труб, тазовой брюшины, ректовагинальной перегородки;
- с миомой матки;
- с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ);
- группы риска по синдрому гиперстимуляции яичников (СГЯ);
- с неадекватной реакцией на стандартные протоколы овариальной стимуляции (ОС): появление функциональных кист яичников, синдрома пустых фолликулов, незрелых яйцеклеток.

Согласно критериям Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)) [1], «бедный» ответ яичников можно предположить при сочетании 2 из 3 следующих параметров: возраст старше 40 лет (или операции на яичниках, химиолучевая терапия и др.), предыдущий эпизод слабого ответа яичников, антральных фолликулов менее 5 и/или уровень концентрации антимюллерового гормона (АМГ) менее 0,5–1,1 нг/мл.

Однако группа пациенток с прогнозом «бедного» ответа далеко неоднородна по возрасту, возможным причинам «бедного» ответа и по характеру самого ответа. Поэтому с целью индивидуализации лечебных мероприятий ряд исследователей [2] предложили выделить следующие позиции по характеру ответа яичников, кроме «бедного» ответа (получение 3 и менее фолликулов) [3]: субоптимальный (4–9 ооцитов) и сниженный (получение более 3 ооцитов при высоких дозах гонадотропинов (ГТ) или пролонгированной стимуляции), которые можно объединить в группу «слабый» ответ (Коган И. Ю. и соавт., 2017).

Были предложены 4 группы, имеющие прогноз «слабого» ответа яичников на контролируемую овариальную гиперстимуляцию (КОГ) в зависимости от возраста и показателей овариального резерва (табл.), а также индивидуальная тактика в каждой группе.

Группы пациенток с прогнозом «слабого» ответа на контролируемую овариальную гиперстимуляцию					Таблица	
Критерии	Группа 1		Группа 2		Группа 3	Группа 4
Возраст (лет)	< 35		≥ 35		< 35	≥ 35
Показатели овариального резерва	КАФ > 5 АМГ > 1,2 нг/мл		КАФ > 5 АМГ > 1,2 нг/мл		КАФ < 5 АМГ < 1,2 нг/мл	КАФ < 5 АМГ < 1,2 нг/мл
Подгруппы пациенток	1а	1б	2а	2б	–	–
Количество полученных ооцитов при стандартной стимуляции	До 4	4–9	До 4	4–9	–	–
Примечание. КАФ — количество антральных фолликулов; АМГ — антимюллеров гормон.						

Примечание. КАФ — количество антральных фолликулов; АМГ — антимюллеров гормон.

Врачебная тактика у пациенток с прогнозом «слабого» и «бедного» ответа на овариальную стимуляцию в зрелой стадии репродуктивного периода (в возрасте 35 и более лет)

У пациенток с ожидаемым субоптимальным и сниженным ответом яичников на ОС (группы 2а, 2б и 4) возможно использование индивидуально подобранных протоколов ОС: применяются как длинные, так и короткие (flare-up) протоколы с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГн-РГ), а также их модификации: STOP-протокол в расчете на эффект первой фазы влияния АГ-РГ на гипофиз, короткий микродозовый протокол с назначением комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в предыдущем цикле в расчете на ребаунд-эффект.

В качестве гонадотропинов (увеличение дозы которых может быть эффективным особенно в группах 2а и 2б) оптимально использовать сочетание рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) и рекомбинантного лютеинизирующего гормона (рЛГ) с первого дня стимуляции, в виде препарата Перговерис, возможно — человеческих менопаузальных гонадотропинов (ЧМГ).

Не исключен (особенно в группе 4) вариант программы ЭКО в естественном цикле, модифицированный протокол в естественном цикле («канадский» протокол), «мягкие» протоколы (циклы малой стимуляции), например, «японский» протокол. Все эти протоколы, а также протоколы двойной стимуляции можно использовать для накопления витрифицированных яйцеклеток и эмбрионов (в группах 2а, 2б и в группе 4) с обязательным проведением преимплантационного генетического тестирования (ПГТ). ПЭ проводится в цикле заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Накопительные программы есть смысл проводить до 40 лет, когда еще для получения одной зуплоидной бластоцисты необходимо получить 10 ооцитов, а не 16 (как в 42–43 года) [4].

Кроме того, у пациенток группы 4 при проведении ЭКО, особенно за счет средств ОМС, достаточно результативно можно использовать так называемые комплексные программы.

Проведение комплексных программ предусматривает наряду с базовой программой ЭКО за счет средств Территориального фонда (ТФ) ОМС использование ооцитов донора (ОД) (за счет личных средств пациентки). При этом на этапе ПЭ всегда переносится не менее 2 эмбрионов. Один эмбрион, полученный путем оплодотворения спермой мужа ооцитов пациентки (обычно низкого качества), другой — полученный путем оплодотворения спермой мужа ОД (обычно хорошего качества). При отсутствии эмбрионов, полученных от оплодотворения спермой мужа ооцитов пациентки, осуществляется перенос 2 эмбрионов из ОД (при согласии супружеской пары). Наш опыт показывает, что эффективность таких программ у пациенток до 42 лет, в сравнении с обычными протоколами ОС, составляет соответственно 38,4% и 11,6% на перенос [5].

Врачебная тактика у пациенток с прогнозом «слабого» и «бедного» ответа на овариальную стимуляцию в зрелой стадии репродуктивного периода

При выборе протокола ОС, независимо от причины снижения овариального резерва, следует понимать, что в группах 1а, 1б и в группе 3 возможно использовать и длинные протоколы (лучше низкодозовые) и протоколы с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГн-РГ), при этом следует выбирать достаточно высокую стартовую (до 300 МЕ) дозу ГТ.

В тех случаях, где явно не выявлена причина прогнозируемого «слабого» и «бедного» ответа, во всех группах прогноза «слабого» (1а, 1б, 3) при назначении ГТ следует сочетать рФСГ и рЛГ с первого дня ОС.

В 3-й группе пациенток с прогнозом «слабого» ответа, а также у пациенток с прогнозом «бедного» ответа, в том числе и после оперативного вмешательства на яичниках, лучше проводить накопительные программы с созданием банка криоконсервированных бластоцист и последующим переносом эмбрионов в цикле ЗГТ. Для получения яйцеклеток возможно использование естественных и модифицированных циклов, а также циклов малой стимуляции. В этой группе пациенток возможно и проведение ЭКО в естественном цикле с частотой имплантации до 15,3% [6].

Серьезной причиной неудач программ ЭКО, «слабого» и «бедного» ответа яичников считается НГЭ.

Врачебная тактика при ЭКО у пациенток с наружным генитальным эндометриозом

К факторам, повышающим эффективность программ ЭКО у пациенток с НГЭ, можно отнести [7, 8]:

- 1) двухэтапное комбинированное (хирургическое и медикаментозное) лечение заболевания до проведения программы ЭКО при III–IV стадиях заболевания;
- 2) отказ от выжидательной тактики и проведение ЭКО и ПЭ непосредственно после завершения хирургического лечения женщинам с агрессивным рецидивирующим течением заболевания в возрасте старше 35 лет, со сниженными функциональными резервными возможностями яичников, мужским фактором и при сочетании НГЭ с аденомиозом;
- 3) использование длинных протоколов с аГн-РГ в схемах стимуляции суперовуляции, преимущественно ежедневных форм (более синхронное созревание фолликулов, повышение показателей имплантации, более частое наступление беременности при проведении ЭКО и ПЭ);
- 4) лапароскопическая цистэктомия при размере кист более 3 см с целью уточнения диагноза (онкологическая настороженность), для уменьшения риска инфекции, улучшения доступа к созревающим фолликулам при ЭКО, исключения отрицательного воздействия содержимого кисты на процесс овуляции и оплодотворения. При этом важно учитывать высокую вероятность снижения овариального резерва.

Большинство из вышеприведенных рекомендаций не вызывают никаких вопросов, так как охватывают весь спектр ситуаций, связанных с ЭКО и НГЭ, но требуют некоторой детализации. Так, в пункте 1 вышестоящего текста под хирургическим лечением следует понимать иссечение эндометриoidных очагов и инфильтратов, цистэктомию и

диатермоэлектрокоагуляцию малых форм НГЭ. Консервативное лечение предполагает применение аГн-РГ, гестагенов (диеногест), противовоспалительную и рассасывающую терапию. В пункте 3, касающемся протокола ЭКО, следует подчеркнуть, что протокол с аГн-РГ является патогенетически оправданным [9–11]. Что касается ГТ и их стартовой дозы, то выбор должен определяться овариальным резервом, который практически никогда не бывает высоким, и прогнозом ответа на ОС. Можно использовать рФСГ, рФСГ + рЛГ, ЧМГ. При ожидаемом нормальном ответе — со средней стартовой дозой ГТ (225 МЕ). При ожидаемом «слабом» или «бедном» ответе при выборе длинного протокола используют низкодозовый «французский» протокол с высокой стартовой дозой ГТ (300 МЕ) либо другие протоколы в зависимости от группы прогноза «слабого» ответа. Не исключены накопительные программы, программы с ОД, комплексные программы.

Особой детализации, на наш взгляд, требует пункт 4, касающийся эндометриоидных кист (эндометриом). Эндометриомы — один из наиболее часто встречающихся вариантов НГЭ, в качестве лечебного мероприятия требует удаления хирургическим путем. Однако ряд специалистов указывают на то, что удаление эндометриом (цистэктомии, резекции яичников) приводят к снижению овариального резерва и эффективности программ ЭКО [11–13]. В связи с этим логичны рекомендации не производить перед ЭКО операцию в некоторых ситуациях: при рецидиве эндометриоидной кисты и при исходно низких показателях овариального резерва и эндометриоидной кисты небольшого размера, даже обнаруженной впервые [14]. Однако необходимо добавить, что с позиций онконастороженности перед проведением программы ЭКО следует подтвердить эндометриоидную природу образования и исключить онкологию, используя ультразвуковое исследование малого таза на аппарате экспертного класса с доплерометрией сосудов этого образования и определение показателя содержания в крови хотя бы одного неспецифического маркера рака яичника (например, СА-125, HE4), при необходимости провести консультацию онколога. Этот же алгоритм важно соблюсти, если при необходимости оперативного лечения при больших эндометриомах (чреватого резким снижением овариального резерва) репродуктолог сначала решает провести программу ЭКО с криоконсервацией ооцитов или эмбрионов.

Врачебная тактика при ЭКО у пациенток с миомой матки

Показания для ЭКО у пациенток с миомой возникают в следующих ситуациях:

- при отсутствии беременности при наблюдении в течение 6–12 месяцев после миомэктомии (разрешение на половую жизнь без контрацепции дается через 2–6 месяцев после операции в зависимости от ее вида и объема);
- после оперативного лечения через 3–6 месяцев реабилитационного периода в зависимости от вида и объема операции у пациенток поздней стадии репродуктивного периода;
- при неоднократных рецидивах миомы матки после миомэктомий;
- при сочетании с мужским фактором;
- при сочетании с трубно-перитонеальным фактором;
- при сочетании со снижением овариального резерва;
- в возрасте до 35 лет с проходимыми трубами и фертильной спермой мужа при наблюдении в течение 12–18 месяцев, в т. ч. при неудачах 3–4 циклов ВМИ (внутриматочной инсеминации).

Во всех этих ситуациях у пациенток с миомой матки (оперированных или без оперативного вмешательства) при проведении ЭКО предпочтение рекомендуется отдавать длинным протоколам с АГ-РГ (агонисты рилизинг-гормона), что является патогенетически оправданным в плане профилактики рецидивов и роста миоматозных узлов [15–17]. При снижении овариального резерва возможно использовать низкодозовый вариант протокола. В качестве гонадотропинов можно использовать рФСГ, рФСГ + рЛГ, ЧМГ, стартовая доза ГТ зависит от показателей овариального резерва. Если необходимо оперативное вмешательство, рекомендуется сначала перед операцией провести программу ЭКО без ПЭ с их криоконсервацией [14].

В случае прогноза «бедного» ответа яичников пациентку следует ориентировать на программу с ОД или комплексную программу через 6–8 месяцев после оперативного вмешательства с максимальной степенью восстановления матки [5, 14].

Врачебная тактика при ЭКО у пациенток с синдромом поликистозных яичников

Программа ЭКО у пациентов с СПКЯ показана в случае неэффективного консервативного лечения (оперативное лечение в настоящее время при нереализованной репродуктивной функции не рекомендуется) при наблюдении в течение 12 месяцев и при сочетании с факторами, которые сами по себе являются показанием к ЭКО и ЭКО/ИКСИ (от англ. ICSI — IntraCytoplasmic Sperm Injection, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит) — трубно-перитонеальный и мужской факторы. Эти пациенты требуют перед ЭКО (если это не было проведено на предыдущих этапах) специальной подготовки в связи с гиперандрогенией и, нередко, ожирением и инсулинорезистентностью, которые негативно сказываются на результатах программы [18].

Репродуктивный цикл (программа ЭКО) проводится с учетом того, что пациенты с СПКЯ составляют группу высокого риска по СГЯ. По современным представлениям оптимальным в этом случае является протокол с антГн-РГ со стартовой дозы ГТ 100–150 МЕ и часто с заменой триггера финального созревания ооцитов рХГЧ

(рекомбинантный хорионический гонадотропин человека) на АГ-РГ [17, 18]. Большинство специалистов в качестве ГТ используют рФСГ.

Особенностью роста фолликулов при ОС у пациенток с СПКЯ является асинхронность, с которой связано недостаточно большое количество полученных яйцеклеток хорошего качества при пункции, так как нередко выявляются незрелые клетки и отмечается синдром пустых фолликулов. Для гомогенизации пула фолликулов некоторые авторы рекомендуют в предшествующем цикле назначать КОК, в расчете на их эстрогенный компонент (Коган И. Ю., 2017). С целью профилактики СГЯ в протоколе с антГн-РГ возможна замена триггера рХГЧ (Овитрель 0,25 мг) на аГн-РГ (Диферелин 0,1–0,2 мг) [19]. Это рекомендуют делать при высоком риске СГЯ и нередко сочетают с сегментацией цикла и стратегией «freeze all» (Мартазанова Б. А. и соавт., 2014, 2015). Некоторые авторы поддерживают точку зрения, что при замене триггера снижается число зрелых ооцитов и результативность программы из-за недостаточной трансформации эндометрия [18]. Однако другие специалисты утверждают, что этого не происходит, особенно если проводить модифицированную поддержку лютеиновой фазы введением мХГЧ 1500 МЕ в день пункции и добавлением после ПЭ к вагинальному прогестерону 4 мг эстрадиола (Мартазанова и соавт., 2014).

Врачебная тактика при ЭКО у пациенток групп риска по синдрому гиперстимуляции яичников (согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников» [20])

СГЯ — ятрогенное заболевание, связанное со стимуляцией аналогами гонадотропинов суперовуляции в программах ВРТ или с контролируемой стимуляцией овуляции при естественном оплодотворении, которое в тяжелых случаях может привести к развитию неотложных состояний.

Группа риска по развитию СГЯ до начала ОС: молодой возраст в сочетании с низким индексом массы тела, СПКЯ, мультифолликулярные яичники, базальный уровень эстрадиола (Е2) более 400 пмоль/л, высокие дозы гонадотропинов, наличие СГЯ в анамнезе.

Факторы риска развития СГЯ в период ОС: развитие более 18–20 фолликулов размером более 12 мм, быстрый рост фолликулов (Е2 более 5000 пмоль/л).

Особенности программ ЭКО у пациенток групп риска по СГЯ с целью его профилактики

Этап ОС

- Выбор протокола: протокол с антГн-РГ (нередко дает асинхронный рост фолликулов при СПКЯ), длинные протоколы с аГн-РГ (возможны при ЛГ > 15 МЕ/л).
- Выбор ГТ/дозы: рФСГ или ЧМГ по 112,5–150 МЕ (при недостаточной дозе возможен рост 1–5 фолликулов).

Этап назначения триггера: рХГ, замена триггера ХГЧ на АГ-РГ, сочетание двух триггеров: рХГ + АГ-РГ (при осложненном ЭКО в анамнезе (синдромы незрелых яйцеклеток и пустых фолликулов)), Достинекс 0,5 мг 1/2 табл. в день — 8 дней со дня назначения триггера.

Этап TVP: пунктировать максимальное число фолликулов (даже мелких) + при сегментации цикла введение однократно антГн-РГ — 0,75 мг или в течение 3 дней по 0,25 мг.

Этап ET: в зависимости от факторов риска СГЯ — сегментация цикла и криоконсервация всех эмбрионов (профилактика раннего и позднего СГЯ), стратегия «freeze all», перенос одного эмбриона.

Этап поддержки лютеиновой фазы: не использовать препараты ХГЧ, применять вагинальный прогестерон — Утрожестан.

Врачебная тактика при функциональных кистах яичников в программах ЭКО

Врачебная тактика предусматривает 3 варианта:

1. Прекратить программу ЭКО, назначить терапию, направленную на исчезновение кисты, — КОК в циклическом режиме или гестагены во вторую фазу цикла в течение 1–3 месяцев. Однако при проведении программы ЭКО за счет средств ОМС это проблемный вариант в плане оплаты проведенной части цикла.
2. Продолжить введение АГ-РГ либо в варианте «дейли» по 0,1 мг в день, либо сделать повторную инъекцию АГ-РГ-пролонг, если после первой инъекции прошло 28 дней, в надежде на подавление этой кисты и снижение уровня Е2. И вновь будет проблема, если программа проводится за счет средств ОМС (превышение курсовой дозы лекарственных препаратов).
3. Провести пункцию кисты и аспирировать ее содержимое с последующим цитологическим исследованием аспирата. Это самый дешевый и быстрый вариант ведения таких пациентов. Опыт показывает, что после пункции в большинстве своем кисты исчезают. Наступает менструальноподобная реакция, а уровень Е2 в крови снижается до постменопаузальных значений, позволяющих назначить ГТ и продолжить программу

ЭКО. Наш опыт показывает, что пункция функциональной кисты в программе ЭКО не ухудшает качество ооцитов, эмбрионов и результативность программ, но является экономически оправданной тактикой [21].

Врачебная тактика при повторяющихся неудачах программ ЭКО с получением пустых фолликулов и незрелых ооцитов

Перспективным для профилактики получения незрелых ооцитов считается применение инозитола никотината (миоинозитола). Возможно, что участие миоинозитола в передаче сигнала от рецептора инсулина и осуществление эффектов ЛГ, ФСГ может обеспечить более полное вызревание ооцитов [22]. Кроме того, отмечено, что сочетанное применение двойного триггера финального созревания ооцитов (АГ-РГ в дозе 0,1 мг + мХГ в дозе 5000 МЕ или рХГ в дозе 0,25 мг) с успехом применяется в случаях повторяющегося получения пустых фолликулов и незрелых ооцитов (Griffin D. et al., 2014).

Беременность после ЭКО у «трудных пациенток»

«Трудные» пациентки программ ЭКО, даже получив беременность, нередко теряют ее на сроке до 10–12 недель.

Если отсутствует нарушение генетической программы развития эмбриона, то потери беременности после ЭКО связаны с полиэтиологическим симптомокомплексом, в развитии и реализации которого принимают участие важнейшие системы организма женщины.

Факторами риска ранних эмбрионических потерь (с 14-го по 21-й день после ПЭ) являются [23]:

- низкий овариальный резерв (получение менее 7 ооцитов при пункции фолликулов);
- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически, с нарушением рецепторного статуса эндометрия;
- совпадение супругом по 3 и более антигенам II класса системы HLA;
- циркуляция антител (АТ) к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) (слабоположительный и положительный результат иммуноферментного анализа), в том случае если пациентка не прошла курс корригирующей терапии.

Факторами риска эмбрионических потерь (с момента констатации сердцебиения до 10 недель беременности) являются:

- врожденные (в гомозиготном варианте) и приобретенные тромбофилии;
- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически;
- 4,9 и более эмбрионов высшего качества на овариальную когорту;
- индекс массы тела 28,7 кг/м² и более;
- нарушение кровообращения в малом тазу по данным доплерометрии сосудов матки [24].

Среди причин потерь беременности после ЭКО у «трудных» пациенток особое значение имеют тромбофилии. На самом начальном аваскулярном этапе имплантации важна полноценность системы гемостаза. В условиях наличия тромбофилий (врожденных или приобретенных) и вызванного ими гипофибринолиза не возникает условий для внедрения бластоцисты в эндометрий на достаточную глубину [25–28].

К тромбофилиям прежде всего относят приобретенные тромбофилии, связанные с носительством АТ к ХГЧ, АФС (антифосфолипидный синдром) или же транзиторным носительством АФА (антифосфолипидных антител), часто в результате действия экзогенных факторов, в т. ч. персистирующей вирусной инфекции [25, 29].

Профилактика потерь беременности при приобретенной тромбофилии (все назначения делаются в соответствии с рекомендациями гематолога, при этом желательна консультация особого гематолога, знающего все нюансы гемостазиологических нарушений, влияющих на реализацию репродуктивной функции):

- плазмаферез для удаления волчаночного антикоагулянта (ВА), АФА, АТ к ХГЧ перед программой ЭКО;
- коррекция всех звеньев гемостаза;
- глюкокортикоиды в фертильном цикле (5 мг преднизолона или 4 мг Метипреда) в сочетании с дезагрегантами (Курантил);
- низкомолекулярные гепарины (НМГ) могут назначаться в фертильном цикле, но чаще после ПЭ, а затем, возможно, и в течение всей беременности (под контролем состояния всех звеньев гемостаза). Средние дозы НМГ (например, Фраксипарин (нодрапарина кальция)) 2850 МЕ 1–2 раза в сутки под контролем коагулограммы. Рекомендуются профилактические и лечебные дозировки надропарина кальция приведены в клинических рекомендациях по профилактике ВТЭО в акушерстве и гинекологии 2014 г. При этом, как показывает наш опыт, первой линией выбора является именно оригинальный препарат Фраксипарин, не имеющий дженериков. Его низкая молекулярная масса (4300 дальтон) и оптимальное соотношение активности в отношении фактора Ха и фактора IIa обеспечивают наиболее взвешенный баланс

эффективности и безопасности препарата. Он имеет высокую биодоступность, что обуславливает меньшую суточную дозировку в сравнении с другими НМГ. Кроме того, фраксипарин наиболее безопасен в отношении гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и активации тромбоцитов в сравнении с другими НМГ, его назначение не требует контроля уровня тромбоцитов. Вследствие этого Фраксипарин демонстрирует лучшую безопасность с точки зрения риска развития кровотечений, в сравнении с другими НМГ [30, 31].

Врожденные тромбофилии также могут иметь отношение к потерям беременности после ЭКО. Наиболее часто встречающиеся мутации генов тромбофилии у пациенток программ ЭКО, имеющие значение для потерь беременности [23, 26]:

- мутация Лейдена (мутация гена фактора V свертывания крови);
- мутации гена PAI-1;
- мутации гена протромбина и др.

Профилактика потерь беременности после ЭКО при врожденных тромбофилиях (все назначения согласовываются с гематологом) [26, 32, 33]:

- базисная терапия — низкомолекулярные гепарины (Фраксипарин), назначаются обычно после ПЭ под контролем как минимум D-димера, а также коагулограммы. Всем пациенткам рекомендуется эластическая и градуированная компрессия венозного кровотока с помощью компрессионных чулок;
- назначаются гепариноиды (сулодексид — Вессел Дуэ Ф) за месяц до программы ВРТ, в репродуктивном цикле, по показаниям во время беременности, если не назначаются НМГ);
- фолиевая кислота — от 400 мкг (за 3 месяца до планируемой беременности), в репродуктивном цикле и во время беременности;
- полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3) в прегравидарном периоде, в репродуктивном цикле и во время беременности;
- ангиопротекторы (по показаниям Флебодиа 600) в репродуктивном цикле и во время беременности.

В целом многолетний опыт отделения ВРТ Московского областного перинатального центра показывает, что такой персонализированный подход при лечении бесплодия методом ЭКО и ПЭ, а также ведении посттрансферного периода у «трудных» пациенток с учетом наличия тромбофилий позволяет не только повысить эффективность программ ЭКО до 38%, но и достичь показателя Take home baby 25–28%.

Литература

1. Ferraretti A., La Marca A., Fauser B. C. J. M., Tarlatzis B., Nargund G., Gianaroli L. & ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria // Human reproduction. 2011. 26 (7), 1616–1624.
2. Poseidon Group, Alviggi C., Andersen C. Y., Buehler K., Conforti A., De Placido G., Esteves S. C., Ubaldi F. M. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept // Fertility and sterility. 2016. 105 (6), 1452–1453.
3. Бурдули А. Г., Алиева К. У. Прогнозирование гипогонариального ответа при проведении ВРТ / Материалы XXVI Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (7–10 сентября 2016, Москва). С. 118–119.
4. Ata B., Kaplan B., Danzer H., Glassner M., Opsahl M., Tan S. L., Munné S. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated // Reproductive biomedicine online. 2012. 24 (6), 614–620.
5. Рудакова Е. Б., Федорова Е. А., Сергеева И. В. Возможности улучшения результативности ЭКО и ПЭ, выполняемых за счет ТФ ОМС, у пациенток старшего репродуктивного возраста // Лечащий Врач. 2017. № 12. С. 11–16.
6. Томазевич Т., Герсак К., Меден-Вртовек Х. и др. ЭКО в естественных циклах // Проблемы репродукции. 2004. Т. 9. № 4. С. 28–31.
7. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Аполихина И. А., Беженарь Е. Ф., Геворкян Е. А., Гус А. И., Демидов В. Н. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М., 2013. 79 с.
8. Кулаков В. И. и др. Современные подходы к лечению бесплодия, обусловленного генитальным эндометриозом, и программа ЭКО и ПЭ. В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова, Л. Н. Кузьмичева. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. С. 432–447.
9. Корсак В. С., Исакова Э. В., Кирсанов А. А. и др. Преодоление бесплодия у больных эндометриозом с помощью ВРТ (супердлинный и длинный протоколы стимуляции) // Проблемы репродукции. 2003. № 4. С. 53–55.
10. Полумисков В. Е. Современные подходы к ведению пациенток с эндометриозом в программах ВРТ / Материалы XXVI Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (7–10 сентября 2016, Москва). С. 69–70.
11. Смольникова В. Ю. Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов в полость матки в лечении бесплодия, обусловленного генитальным эндометриозом (клинические и эмбриологические аспекты).

Автореф. дис. ... д. м. н. 2002. 24 с.

12. Корсак В. С. и др. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв // Пробл. репрод. 1996. Т. 2. № 4. С. 63–67.
13. Geber S., Ferreira D. P., Prates L. F. V. S., Sales L., Sampaio M. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment // Reproductive biomedicine online. 2002. 5 (2), 162–166.
14. Назаренко Т. А., Краснополяская К. В., Попов А. А. и др. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях / Под ред. Т. А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 176 с.
15. Волков Н. И. и др. Тактика ведения пациенток с миомой матки в программе ЭКО и ПЭ. В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова, Л. Н. Кузьмичева. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. С. 426–432.
16. Калинина Е. А., Широкова Д. В., Попова Г. Д. и др. Тактика ведения пациенток с миомой матки при экстракорпоральном оплодотворении // Проблемы репродукции. 2005. № 1. С. 30–32.
17. Краснополяская К. В., Назаренко Т. А. Клинические аспекты бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 376 с.
18. Назаренко Т. А., Гордеева В. А. ЭКО при синдроме поликистозных яичников и мультифолликулярных яичниках. В кн.: ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях / Под ред. Т. А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 8–36.
19. Griesinger G., Kolibianakis E. M., Papanikolaou E. G., Diedrich K., Van Steirteghem A., Devroey P., Humaidan P. Triggering of final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin. Live birth after frozen-thawed embryo replacement cycles // Fertility and sterility. 2007. 88 (3), 616–621.
20. Корнеева И. Е., Калинина Е. А., Сароян Т. Т., Смольникова В. Ю., Серебренникова К. Г., Пырегов А. В., Сухих Г. Т. Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников. Федеральные клинические рекомендации. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2013. 37 с.
21. Рудакова Е. Б., Стрижова Т. В., Трубникова О. Б. Кисты яичников в программах ЭКО и ПЭ в протоколах с АГ-РГ // Репродуктивная медицина Казахстана. 2014. № 3–4 (20–21). С. 11–14.
22. Калинина Е. А. и др. Современные методы прогнозирования и профилактики получения незрелых ооцитов в программе ЭКО Материалы XXVI Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (7–10 сентября 2016, Москва). С. 113–114.
23. Замаховская Л. Ю., Рудакова Е. Б., Трубникова О. Б. Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения // Мед. совет «Мать и дитя». 2016. № 12. С. 88–95.
24. Рудакова Е. Б., Лобода О. А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ ЭКО // Лечащий Врач. 2012. № 6. С. 22–26.
25. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. М.: Трида-Х, 2008. 80 с.
26. Пилипенко М. А. Значение тромбофилии в формировании ранних эмбрионических потерь при проведении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. Автореф. дисс. ... к. м. н. Омск, 2009. 22 с.
27. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Трида-Х, 2005. 304 с.
28. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 53 с.
29. Рудакова Е. Б., Лобода О. А., Пилипенко М. А. и др. Патология гемостаза и хронический эндомиометрит как причина неудач и эмбрионических потерь при экстракорпоральном оплодотворении // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2008. № 2 (20). С. 59–60.
30. Albanese C. et al. Comparison of the local tolerability of two subcutaneous low molecular weight heparins: CY216 and enoxaparin // Curr Ther Research. 1992; vol. 51 (3): 469–475.
31. Fareed J., Walenga J. M., Hoppensteadt D., Huan X., Nonn R. Biochemical and Pharmacologic Inequivalence of Low Molecular Weight Heparins // Ann N Y Acad Sci. 1989; vol. 556: 333–353.
32. Момот А. П. и др. Влияние нарушений в системе гемостаза и их коррекции на исходы экстракорпорального оплодотворения // Материалы XXV Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (9–12 сентября 2015, Сочи). С. 219.
33. Молчанов И. В., Момот А. П., Томилина О. П. Коррекция системы гемостаза в программах ВРТ — успехи и нерешенные проблемы // Материалы XXV Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (9–12 сентября 2015, Сочи). С. 215–219.

Е. Б. Рудакова¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Стрижова, кандидат медицинских наук

Е. А. Федорова

Л. Ю. Замаховская

ГБУЗ МО МОПЦ, Балашиха

¹ Контактная информация: doctor_rudakova@mail.ru

Возможности улучшения результативности программ ЭКО у «трудных» пациенток/ Е. Б. Рудакова, Т. В. Стрижова, Е. А. Федорова, Л. Ю. Замаховская

Для цитирования: Лечащий врач № 12/2019; Номера страниц в выпуске: 14-19

Теги: женщины, бесплодие, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.