

Г. М. Савельева, М. А. Курцер,  
К. В. Краснополяская,  
Л. Х. Ероян

## ЭКО В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Российский государственный  
медицинский университет;  
Центр планирования семьи  
и репродукции, Москва

■ За период с 1996 по 2002 год в отделении ЭКО Центра планирования семьи и репродукции было проведено лечение с применением ЭКО у 2218 больных бесплодием. На основании многолетнего опыта обобщены результаты использования этого метода с учетом внесенных в него модификаций, разработанных сотрудниками Центра. Представлены конкретные рекомендации к применению эндохирургических методов восстановления естественной фертильности и ЭКО при вариантах женского бесплодия, ассоциированных с трубно-перитонеальными факторами и миомой. Проанализировано течение беременности и родов у пациенток программ ЭКО и обозначены подходы, обеспечивающие снижение у них репродуктивных потерь.

■ **Ключевые слова:** ЭКО, течение беременности и родов после ЭКО, восстановление естественной фертильности.

### Актуальность проблемы

Разработка и внедрение в клиническую практику метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) явилось наиболее значимым достижением репродуктологии, обеспечившим «прорыв» в решении проблемы бесплодия в последние два десятилетия. Метод ЭКО прежде всего предоставил уникальную возможность реализовывать функцию деторождения при различных формах трубного бесплодия, вплоть до полного отсутствия маточных труб или при их глубоких анатомических изменениях. Модифицированная программа ЭКО, предусматривающая применение донорских ооцитов, сделала возможным достижение беременности у женщин с отсутствием или функциональной недостаточностью яичников, а дополнение ЭКО процедурой ИКСИ позволило фактически полностью решить проблему лечения тяжелого мужского бесплодия. Кроме того, применение ЭКО сегодня с успехом практикуется при эндокринном и иммунологическом бесплодии, а также при бесплодии неясного генеза.

Характеризуя терапевтический потенциал ЭКО, можно заключить, что в настоящее время этот метод, дополняемый при необходимости применением донорских ооцитов и технологией ИКСИ, позволяет преодолевать самые тяжелые формы женского, мужского и смешанного бесплодия, оказывающиеся резистентными к лечению с использованием любых из существовавших ранее терапевтических и хирургических средств.

В отделении ЭКО Московского Центра планирования семьи и репродукции (ЦПСР) проводятся научные изыскания, обеспечивающие повышение эффективности преодоления бесплодия как за счет модификации применяемых процедур вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ), в частности ЭКО, так и за счет их более рационального сочетания с методами, направленными на восстановление естественной фертильности, среди которых особое внимание уделяется лечению с использованием эндохирургии.

Проведенные нами исследования, направленные на совершенствование тактики преодоления бесплодия, обусловленного трубно-перитонеальными факторами или миомой, позволили установить следующее:

— после сальпинголизиса, фимбриопластики или сальпингостомии лапароскопическим доступом отмечается восстановление естественной фертильности соответственно у 58, 32,5 и 13,6% пациенток;

— частота спонтанных беременностей после консервативной миомэктомии, выполненной при лапароскопии, составляет 41,5%, после трансцервикальной миомэктомии — 56,5%;

— наибольшее число беременностей у вышеописанной категории больных приходится на первый год после операции (80%),

значительно меньше — на второй (до 20%) и лишь в единичных случаях — на последующие годы;

— у больных с сохраняющимся бесплодием после хирургического лечения ТПБ и миомы отмечается увеличение (пропорционально продолжительности периода после операции) вероятности присоединения осложнений (развитие гидросальпинксов, рецидива миоматозного процесса), оказывающих негативное влияние на эффективность последующего применения ЭКО.

Представленные результаты показывают, что терапевтический потенциал эндохирургии, обеспечивающей достижение спонтанной беременности при женском бесплодии, ассоциированном с трупно-перитонеальными факторами или миомой, является достаточно высоким. Это позволяет рассматривать эндохирургические методы как вполне оправданную альтернативу ЭКО в ситуациях, не связанных с наличием противопоказаний к хирургическому лечению. Однако эти же результаты приводят к заключению, что тактика, регламентирующая порядок использования эндохирургических методов и ЭКО у больных с ТПБ и миомой, должна лимитировать продолжительность этапа отслеживания результатов эндохирургического лечения 1-2 годами. При сохраняющемся бесплодии в течение указанного периода времени, по нашему мнению, следует незамедлительно переходить к применению ЭКО.

Нами было установлено, что при использовании ЭКО у пациенток с перитонеальным эндометриозом I-II степени (по классификации AFS) не отмечается сколько-нибудь значимого негативного влияния заболевания на результаты лечения бесплодия. Достоверное снижение эффективности ЭКО у больных с эндометриозом отмечается лишь при III-IV степени выраженности патологического процесса. Параллельно проведенные исследования параметров индуцируемого фолликулогенеза и раннего эмбриогенеза показали, что у больных с перитонеальным эндометриозом III-IV степени имеет место ухудшение качества, а не количества, созревающих ооцитов. У этих же больных предложенное нами дополнительное применение ингибитора ароматазы анастрозола в стандартном длинном протоколе стимуляции обеспечило повышение эффективности ЭКО до уровня, сопоставимого с результатами лечения у пациенток с эндометриозом I-II степени и пациенток с ТПБ.

В серии исследований, направленных на повышение эффективности ЭКО у больных с надпочечниковой, яичниковой и смешанной функциональными гиперандрогениями, был разработан алгоритм обследования и лечения бесплодия при каждом из перечисленных вариантов гипер-

андрогенного состояния. Так, нами были разработаны и в последующем подтверждены на практике положения о целесообразности:

— применения ксеникала и метформина в комплексной терапии метаболических нарушений у пациенток с гиперандрогенией и ожирением при их подготовке к ЭКО;

— модификации в тактике ведения в лечебных циклах ЭКО больных с надпочечниковой гиперандрогенией, учитывающих причинные факторы усиления продукции андрогенов;

— длительного (3-месячного) назначения агонистов ГнРГ до начала использования гонадотропинов на этапе контролируемой стимуляции яичников у больных со смешанной или яичниковой гиперандрогениями, сочетающимися с гормональными признаками гипоталамо-гипофизарной дисфункции.

Большое внимание было уделено и изучению подходов к преодолению феномена «бедного» ответа яичников в программах ЭКО. Проведенные соответствующие исследования позволили обосновать целесообразность назначения в повторных попытках ЭКО пациенткам с «бедным» ответом яичников длинного протокола в сочетании с повышенными стартовыми дозами гонадотропинов. По нашим наблюдениям, такой режим контролируемой овуляции позволяет вдвое уменьшить частоту отмены лечебных циклов из-за ослабленной реакции яичников, что сопровождается повышением эффективности ЭКО по показателю ЧНБСЦ до значений, отмечаемых у пациенток с исходно адекватным ответом яичников на стандартные дозы гонадотропинов. При этом отмечается и возрастание до среднестатистических значений показателя ЧНБПЭ за счет восстановления возможности использования на этапе ПЭ оптимального количества получаемых эмбрионов.

## Материал и методы

Итоги работы сотрудников ЦПСИР заключаются в следующем. За период работы с 1996 по 2002 гг. при первичном обращении по поводу бесплодия было обследовано 8487 больных, из которых в дальнейшем у 2218 (26,1%) лечение проводилось с использованием ЭКО. При этом стандартная процедура ЭКО назначалась в 90,6% всех лечебных циклов, ЭКО + ИКСИ — в 6,3%, ЭКО с донорскими ооцитами — в 3,1%.

## Результаты исследования и их обсуждение

Маточная и эктопическая беременность в результате применения стандартной процедуры ЭКО и ее модификаций возникли у 486 и 65 женщин соответственно. Средняя частота на-

ступления маточной беременности на общее число стимулированных циклов и переносов эмбрионов (ЧМБСЦ и ЧМБПЭ) составила 20,1% и 24,5% соответственно. Частота ЭБ на перенос эмбрионов оказалась равной 4,3%, причем их относительное количество составило 11,8% от общего числа всех зарегистрированных беременностей, что значительно превышало аналогичный показатель в общей популяции (3–5%), но оказывалось вполне сопоставимым с соответствующими данными, полученными в других ЭКО-центрах.

Среди пациенток с возникшей беременностью после ЭКО одноплодная беременность наблюдалась у 73,3% женщин. Двух-, трех- и четырехплодные беременности были зарегистрированы у 23,3, 2,4 и 1% пациенток соответственно. Все многоплодные беременности являлись разнородными.

Из всех беременностей в I триместре прервалось 18,1%, во II триместре — 5,3%. При этом частота прерывания беременности среди женщин с одним плодом составляла 15,2%, тогда как среди пациенток с многоплодием — 46,2%. Наиболее часто — в 77,2% (в 88 случаях из 114) беременность прерывалась на сроках до 12 недель, причем при многоплодии вероятность ее прерывания возрастала практически в 3 раза.

В III триместре антенатальная гибель плода произошла у 5 женщин (1,3% из расчета на число беременностей, завершившихся родами).

Всего среди пациенток программы ЭКО беременность завершилась родами у 372 женщин, что составило 76,5% от общего числа беременностей и 16,5% от числа выполненных переносов эмбрионов. Преждевременные роды произошли у 90 беременных (24,2% от общего числа родов), своевременные — у 276 (74,2%), запоздалые — у 6 (1,6%).

Всего родилось 412 живых и 29 мертвых детей. Показатель «*take home baby*», рассчитываемый как отношение числа живых детей к общему числу наступивших беременностей, составил 84,8%. Относительное число женщин, родивших живых детей, от общего количества пациенток с наступившей беременностью составило 74,4%.

Выбор тактики ведения родов после ЭКО и ПЭ является задачей чрезвычайно важной. Для определения оптимальных методов родоразрешения после ЭКО и ПЭ необходимо объединить усилия многих коллективов акушерских клиник, где используются ВРТ.

Только суммарное большое количество наблюдений может привести к определению путей улучшения перинатальных исходов в интранатальном периоде.

Нами детально проанализировано 244 родов пациенток (без специальной выборки за 1998–2002 гг.), у которых беременность наступила в результате ЭКО и ПЭ. Все пациентки, включенные в обследование, были распределены на 2 группы. Первую группу (А) составили 196 пациенток, из них 148 с женским, 48 — с сочетанным женским и мужским фактором бесплодия. Из 196 у 3 были подсажены криоконсервированные эмбрионы. Во вторую группу (Б) включено 48 пациенток с нормальной репродуктивной функцией, которым проводилось ЭКО в связи с мужским фактором бесплодия.

Из 196 пациенток группы А беременность после первой попытки ЭКО наблюдалась у 57,1%; после двух попыток — у 18,9%; после трех-семи попыток — у 24%; 1 женщина 14 раз подвергалась ЭКО, а 1 — 17.

В группе Б из 48 пациенток у 31 (64,6%) беременность наступила после первой попытки, у 17 — после повторной. Из 11 наблюдений ИКСИ у 8 беременность наступила после первой, у 3 — после второй процедуры ЭКО.

Беременность у женщин после применения вспомогательной репродуктивной технологии протекает с серьезными осложнениями гораздо чаще, чем при наступлении ее естественным путем. Чаще всего встречается угроза прерывания беременности как во II, так и в III триместрах. Из 196 пациенток группы А у 78% были симптомы угрозы прерывания беременности во II триместре и у 57,1% — в III. В группе Б угроза прерывания беременности во II триместре была у 35,4% и у 27,1 — в III.

Особенно часто симптомы угрозы прерывания беременности как в группе А, так и в группе Б были в сроки 23–24 и в 28–32 недели.

Частота и тяжесть гестоза в группе А (51,5%) в 2 раза превышала таковую среди рожавших в ЦПСР (21,7%), что в большей мере связано с возрастом беременных и экстрагенитальной патологией у них, а также многоплодием.

Нами в динамике на основании доплерометрии и кардиотокографии проводилось изучение состояния фетоплацентарной системы у пациенток после ЭКО и ПЭ. По нашим данным, снижение кровотока в пуповинных сосудах, а в половине наблюдений и в маточных артериях было у 35,9% пациенток группы А и у 23% группы Б. В ЦПСР подобные изменения со стороны фетоплацентарной системы составляли 10,5%.

Соответственно внутриутробная задержка роста плода (ВЗРП) I–II степени в группе А была у 23%, в группе Б — у 8,3%; ВЗРП III степени в группе А у 3,6%, в группе Б — у 0,5%. Частота



ВЗРП в группе А превышала таковую в ЦПСИР в 2 раза.

При анализе течения родов у пациенток после ЭКО и ПЭ обращает на себя внимание большое количество преждевременных родов. Так, в группе А из 196 количество преждевременных родов составило 35,2%, своевременных — 63,8%, запоздалых — 1%. В группе Б — преждевременных родов 18,5%, своевременных — 81,2%, запоздалых в этой группе не было.

Процент преждевременных родов в учреждении составил 6,7%.

Осложнения в течении беременности у женщин после ЭКО определялись также частотой многоплодной беременности. В группе А из 196 пациенток двойня была у 51 (26%), тройня — у 9 (4%); в группе Б из 48 у 8 была двойня (16,67%). В ЦПСИР роды двойней составили 2,04%, тройней — 0,058% от всего количества родов за год.

В случае самопроизвольных родов наиболее часто встречающимся осложнением у пациенток после ЭКО и ПЭ является слабость родовой деятельности, особенно вторичная. Так, в группе А первичная слабость родовой деятельности наблюдалась у 23,6% рожениц, вторичная — у 14,5%. В группе Б эти показатели составили соответственно 14,8 и 3,7%.

Кровотечение в раннем послеродовом периоде в группе А наблюдалось у 4 рожениц (7,4%), что в 5 раз превышает такой показатель в ЦПСИР (1,5%); в группе Б — у 1 пациентки (3,7%).

Частота таких осложнений, как отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод, дискоординация родовой деятельности в группе Б существенно не отличалась от контрольной, а в группе А превышение этих показателей незначительно.

Всего в группе А родилось 265 детей, а в группе Б — 56. Обращает на себя внимание большое количество недоношенных детей у пациенток после ЭКО и ПЭ, особенно в группе А — 24,2%. Среди доношенных детей после ЭКО и ПЭ следует отметить высокую частоту морфофункциональной незрелости: в группе А — 16,1%, в группе Б — 14,9%, что в 3,6–3,8 раза превышает эти цифры среди всех родившихся в ЦПСИР.

Пороки развития наблюдались в группе А у 8 детей (3,01%), в группе Б — у 1 ребенка, таким образом, частота пороков развития не отличалась в обеих группах от общепопуляционной (1,7–3,6%).

Структура пороков развития такова: пороки сердца — 3, в том числе несовместимых с жизнью — 2; поликистоз почек — 1; атрезия тонкого кишечника — 1; киста сосудистого сплетения

— 1; полидактилия стоп и кистей — 2; гипоспадия — 1.

Всего из 321 ребенка (244 родов) в группах А и Б погибло 5 детей в перинатальном периоде и 2 ребенка в возрасте до 1 месяца. Перинатальная смертность составила 20,5%, что в 5–6 раз превышает этот показатель в ЦПСИР (3,1–4,2%).

Причины гибели плодов и новорожденных были следующие: 1 ребенок погиб в связи с гипоксией антенатально в сроке гестации 37–38 недель; 1 ребенок погиб интранатально, причина смерти — коллизия плодов при двойне, второй (живой) извлечен при помощи операции кесарева сечения в сроки гестации 32–33 недели. Трое детей погибли постнатально: двое доношенных детей — на вторые сутки жизни от пороков сердца, несовместимых с жизнью; один ребенок — на вторые сутки от тяжелой асфиксии в родах, аспирации кровью в результате отслойки нормально расположенной плаценты.

В раннем детском периоде погибло 2 детей. Один погиб на 28 сутки жизни от кровоизлияния III–IV степени, родовой травмы, вес при рождении 3050 г, роды своевременные самопроизвольные. Вторым ребенком с весом при рождении 1450 г погиб на 14 сутки жизни в результате преждевременных оперативных родов на 32 неделе в связи с тяжелым гестозом, причина смерти — незрелость.

## Выводы

На основании проведенного анализа течения беременности и родов у пациенток после ЭКО и ПЭ, а также анализа перинатальных исходов, мы выдвинули для применения в практике следующие положения:

1. У пациенток с женским или сочетанным мужским и женским факторами бесплодия после ЭКО и ПЭ оправдано расширение показаний к КС, так как они относятся к группе высокого риска в связи с частотой экстрагенитальных заболеваний, развития угрозы прерывания беременности, гестозов, фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной задержки роста плода.

2. «Критическими» сроками развития угрозы прерывания беременности являются сроки гестации 23–24 и 28–32 недели. При малейшей симптоматике этой патологии в указанные сроки показана госпитализация. При многоплодной беременности целесообразна профилактическая госпитализация в эти сроки.

3. Оптимальными сроками родоразрешения пациенток после ЭКО и ПЭ 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 сочетанным факторами бесплодия показано родоразрешение путем кесарева сечения.

4. При выборе метода родоразрешения необходимо обязательно учитывать фактор бесплодия. У пациенток с женским или сочетанными факторами бесплодия следует расширить показания к абдоминальному родоразрешению. Беременные же, которым произведено ЭКО в связи с мужским фактором бесплодия, могут родоразрешаться через естественные родовые пути при отсутствии показаний к кесареву сечению кроме фактора ЭКО.

5. При ведении родов через естественные родовые пути у пациенток после ЭКО и ПЭ следует проводить тщательную профилактику слабости родовой деятельности, особенно вторичной. Вторичная слабость родовой деятельности является показанием к родоразрешению путем операции кесарева сечения.

Используя в практике работы ЦПСИР выдвинутые положения, нам в течение 4 лет удалось снизить перинатальную смертность у пациенток после ЭКО и ПЭ с 31,5 до 11,8%.

Новорожденных у пациенток после ЭКО и ПЭ следует отнести к высокой группе риска в отношении незрелости, дыхательной недостаточности даже при доношенной беременности.

Учитывая все вышесказанное, стратегия, направленная на улучшение конечных результатов ЭКО, должна, по нашему мнению, включать комплекс мероприятий, направленных, во-первых, на уменьшение частоты многоплодия, во-вторых, на повышение эффективности коррекции отклонений, представляющих угрозу нормальному течению беременности и, в третьих, на выбор оптимальной тактики ведения родов.

Для решения первой задачи представляется перспективным уменьшение количества переносимых эмбрионов. Так, в нашем Центре в последние два года в программах ЭКО мы осуществляем перенос, как правило, двух или, реже, трех (но не более!) эмбрионов. Такой подход не только уменьшает частоту осложнений течения беременности и родов, связанных с многоплодием, но и позволяет свести к ми-

нимому необходимость использования редукции плодов при многоплодных беременностях. Здесь следует отметить, что, по нашим данным, операции редукции имплантировавшихся эмбрионов сопровождаются значительным количеством осложнений в виде хориоамнионитов, обуславливающих дополнительный рост репродуктивных потерь в I и II триместрах. Из этого можно сделать вывод, что редукция вообще не является идеальным методом решения вопроса многоплодных беременностей.

Для успешного решения второй задачи необходимо до проведения ЭКО предварительно если не устранить, то хотя бы в достаточной степени ослабить проявления заболеваний, способных оказывать негативное влияние на течение беременности. Такое лечение подбирается индивидуально с учетом гинекологического и соматического статуса пациентки и природы факторов, обуславливающих женское бесплодие в каждом конкретном случае. Наша практика также показывает, что у многих пациенток приходится использовать гормональную поддержку лютеиновой фазы стимулированного лечебного цикла и беременности в ранние сроки.

За всеми беременными после ЭКО, по нашему мнению, необходимо осуществлять систематическое наблюдение, обеспечивающее при необходимости их своевременную госпитализацию. Мы также уверены, что для более надежной профилактики невынашивания всем беременным после ЭКО целесообразно наблюдаться по возможности в тех учреждениях, где проводилась эта процедура. При невозможности такого наблюдения справки, выдаваемые беременным для предоставления в женские консультации, должны содержать конкретные детальные рекомендации по ведению этих пациенток, что обеспечивает преемственность в тактике врачей и, в конечном итоге, служит сохранению беременности и рождению живых детей у женщин, зачатие которых было осуществлено путем ЭКО.

ECO IN INFERTILITY. INSPECTION OF PREGNANCY AND DELIVERY

Savelieva G.M., Kurtser M.A., Krasnopolskaya K.V., Eroyan L.Kh.