

Опыт ведения пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения

Н. В. Авраменко

Запорожский государственный медицинский университет

Проведен анализ наступления беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий у 60 пациенток. Данная методика представляет собой сложный, многоступенчатый процесс, который требует назначения препаратов для стимуляции овуляции, для поддержки лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла, а также многократной оценки состояния женщины в течение программы, в которой производится попытка экстракорпорального оплодотворения. На сегодняшний день эффективность данного метода составляет в среднем 20–30%, в некоторых центрах превышая 50%.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, беременность, сперма мужа, сперма донора.

Первые попытки лечения бесплодия, по сути относящиеся к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), предпринимались еще в XVIII веке. Так, в 1795 году Хантер впервые осуществил инсеминацию спермой мужа [7, 18]. До 1978 года, когда родилась Луиза Браун, первый ребенок после выполнения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), было принято 600 попыток переноса эмбрионов в полость матки [10]. В 1984 году родились первые младенцы после криоконсервации эмбрионов, а в 1985 году – после применения донации ооцитов. В 1986 году в СССР появился первый ребенок после ЭКО. В 1992 году осуществлена первая успешная попытка инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ). Таким образом, за 20 лет вспомогательные репродуктивные технологии прочно вошли в медицинскую практику. Сейчас в мире ежегодно рождается более 100 000 детей, зачатых с помощью этого метода [8, 21].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в среднем около 5% популяции бесплодны в силу анатомических, генетических, эндокринных, иммунологических, то есть непредотвратимых факторов, 25–35% – в силу факторов, которые возможно корректировать [19].

Согласно проведенным расчетам, в 2013 году в мире среди всех женщин в возрасте 20–44 лет, желающих забеременеть, 1,9% имели первичное бесплодие и 10,5% женщин – вторичное [12].

Диагноз «бесплодие» устанавливают супружеским парам, которые на протяжении года регулярной половой жизни без контрацепции не получили желанную беременность [20]. Данный период определен статистически: выявлено, что наступление беременности в первые 3 мес «попыток» зачатия наступает у 30% пар, в течение следующих 7 мес – у 60%, а спустя 11–12 мес – у 10% [14].

Согласно международным исследованиям, в развивающихся и развитых странах с проблемой бесплодия сталкиваются от 15% до 20% пар [17]. По данным Howles, бесплодие отмечают у каждой седьмой пары в мире. По статистическим данным США каждая восьмая пара страдает бесплодием, это составляет 7,3 млн человек [18]. В Украине данная проблема встречается у 44% супружеских пар, а это около 5 млн. При этом женское бесплодие составляет около 40%, мужское также около 40%, сочетанное – 20% [5].

На протяжении продолжительного времени считали, что невозможность зачать – преимущественно женская проблема.

Однако практика показывает, что случаи выявления женского и мужского бесплодия на данный момент одинаковы [6].

У женщин наиболее распространенными причинами бесплодия являются эндокринные заболевания (30–40% случаев), бесплодие трубного генеза (20–60%), а также иммунные факторы (2–3%) [2].

У мужчин наиболее распространенными причинами бесплодия являются варикоцеле – 42% случаев, непроходимость семявыводящих путей – 14%, прочие проблемы со здоровьем детородных органов – 13%, идиопатическое бесплодие – 23% [16].

Методами лечения бесплодия являются: медикаментозная коррекция гормональных, иммунологических нарушений, хирургическое лечение трубного и перитонеального бесплодия, инсеминация спермой мужа, донора [3].

Экстракорпоральное оплодотворение – это лечение бесплодия, при котором ооциты оплодотворяют спермой мужа или донора в лабораторных условиях [11].

Данная методика представляет собой сложный, многоступенчатый процесс, который требует назначения препаратов для стимуляции овуляции и для поддержки лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла, а также многократной оценки состояния женщины в течение программы, в которой производится попытка ЭКО [1].

Успех вспомогательной репродуктивной технологии зависит от следующих обстоятельств: реакции яичников на примененные препараты – чем больше получено яйцеклеток, тем выше шанс наступления беременности; своевременности получения зрелых, способных к оплодотворению яйцеклеток; техники выполнения пункции и переноса эмбрионов; качества спермы; условий культивирования гамет и эмбрионов и многих других факторов, включая психологический настрой бесплодной супружеской пары [22].

Эффективность ЭКО зависит, в первую очередь, от состояния женщины и тех причин, которые не позволяют ей забеременеть самостоятельно [4]. На сегодняшний день эффективность ЭКО (IVF) составляет в среднем 20–30%, но в некоторых центрах превышает 50% [9]. По данным литературы, вероятность зачатия в естественном цикле у совершенно здоровых мужчины и женщины в одном копулятивном цикле не превышает 30% [15]. Если проблема бесплодия связана только с непроходимостью труб, то вероятность беременности вырастает до 40–45%, а если проблема связана с эндометриозом и отсутствием одного яичника – вероятность забеременеть снижается до 10% [13].

Цель исследования: анализ наступления беременности у пациенток в программах ВРТ, проведенных в КУ «ОМЦРЧ» ЗОС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное комплексное исследование данных, изучено и проанализировано 60 историй болезни женщин, находившихся на стационарном лечении в отделении репродуктивного здоровья КУ «ОМЦРЧ» ЗОС после осуществления одной или нескольких попыток ЭКО за период с 01.04.2013 г. по 05.02.2014 г. Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 60 пациенток: в возрасте от 26 до 30 лет – 35%, от 30 до 35 лет – 28,33%, от 35 до 40 – 33,33%, от 40 и выше – 3,33%.

Все пациентки были разделены на три группы исследования: с отсутствием обеих маточных труб – 23 пациентки (38,33%), с отсутствием одной маточной трубы – 11 (18,35%), с наличием обеих маточных труб – 25 (41,67%).

Продолжительность пребывания в стационаре составила 18 дней. Все пациентки до госпитализации в стационар были обследованы в полном объеме согласно клиническим протоколам. За полгода до запланированной программы ЭКО все женщины принимали фолиевую кислоту по 400 мкг в сутки.

При поступлении все пациентки предъявляли жалобы на незначительную ноющую боль в нижнем отделе живота. Из 60 пациенток 58 (96,66%) проводили индукцию суперовуляции, а 2 (3,33%) проводили ЭКО в естественном цикле. Всем пациенткам, которые были в программе IVF, вводили индукторы суперовуляции: хорагон – 43 пациенткам (71,66%), прегнил – 13 (21,67%), овитрел – 4 (6,67%). В зависимости от программы IVF всем пациенткам проведена пункция через 24–36 ч после введения индуктора суперовуляции. Эмбриотрансфер проводили 55 пациенткам. Из них от 46 до 70 часов после пункции – у 22 (40%), от 70 до 100 часов – у 19 (34,54%), от 100 и выше – у 13 пациенток (23,63%). Все пациентки были под наркозом, проводимым сибазоном, фентанилом, дипрофолом. Длительность наркоза составляла: от 15 до 30 мин – у 19 (31,66%), от 30 до 50 мин – у 27 (45%), от 50 мин и больше – у 11 (18,33%).

Прожили в городе: Запорожье – 70%, Энергодаре – 8,33%, Мелитополе – 5%, Гуляй Поле – 1,66%, Бердянске – 1,66%, Вольнянске – 1,66%; прожили за городом, в Запорожской области: Приморский район – 1,66%, Васильевский район – 1,66%, с Михайловка – 1,66%, с Макеевка – 1,66%, с Широкое – 1,66% пациенток. Из них: домохозяйки – 21 (35%), работающие – 38 (63,33%).

Родились 1-м ребенком в семье – 35 (58,33%), 2 ребенком – 20 (33,33%), 3-м ребенком – 3 (5%), из двойни – 1 пациентка (1,67%).

Детские инфекции отрицали 19 пациенток (31,67%), болели 40 пациенток (66,67%). Из них эпидемическим паротитом болели 6 пациенток (10%), ветряной оспой – 37 пациенток (61,66%), корью – 5 пациенток (8,33%), краснухой – 5 пациенток (8,33%).

Изучение соматического анамнеза у пациенток с ЭКО выявило высокий процент аппендектомии, хронического тонзиллита, патологии сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также заболеваний щитовидной железы, которые были зарегистрированы в 20% историй болезни. Важным также является факт, что многие пациентки с бесплодием имели выраженные анатомические изменения органов малого таза (изменение положения матки, выраженный спаечный процесс).

Масса тела пациенток в трех группах исследования составила: до 50 кг – 1 пациентка (1,67%), от 50 кг до 60 кг – 22 (36,67%), от 60 кг до 70 кг – 20 (33,33%), от 70 кг до 80 кг – 10 пациенток (16,67%), от 80 кг и выше – 6 (10%). Рост: от 150 см до 160 см – у 12 (20%), от 160 см до 170 см – у 30 (50%), от 170 см до 180 см – у 17 пациенток (28,33%).

Начало менструаций: в 10 лет – у 1 женщины (1,67%), в 11 лет – у 4 (6,67%), в 12 лет – у 9 (15%), в 13 лет – у 17 (28,33%), в 14 лет – у 17 (28,33%), в 15 лет – у 7 (11,67%), в 16 лет – у 4 (6,67%). Менструации установились сразу у 52 пациенток (86,67%), через время – у 7 (11,67%). Количество менструальных дней: 2–3 дня длились у 2 женщин (3,33%), 3–4 дня – у 15 (25%), 3–5 дней – у 24 (40%), 5–6 дней – у 7 (4,67%), 6–7 дней – у 8 (13,33%), 5–7 дней – у 1 (1,67%), 7–8 дней – у 2 (3,33%). Нерегулярные менструации отмечены у 4 пациенток (6,67%), регулярные – у 55 (91,67%).

Длительность цикла составляла: от 25 до 30 дней – у 44 пациенток (73,33%), от 30 до 35 дней – у 12 (20%), от 35 и больше – у 2 (3,33%).

По статистическим данным уровень первичного бесплодия среди женщин, желавших зачать ребенка, составлял 2,7% в возрасте 20–24 лет, 2,0% – в возрасте 25–29 лет и менее 2% – в возрасте старше 30 лет. Уровень вторичного бесплодия увеличивался с возрастом – от 2,6% в группе 20–24 лет до 27,1% в группе 40–44 года. По нашим данным, первичное бесплодие отмечено из 60 пациенток у 24, что составляет 40%. Из них: сочетанное – у 22 (91,66%), трубное – у 1 (4,16%), эндокринное – у 1 (4,16%). Вторичное бесплодие отмечено у 35 женщин (58,33%). Из них: сочетанное – у 25 пациенток (71,42%), трубное – у 2 пациенток (5,71%), трубно-перитонеальное – у 10 пациенток (28,57%).

Бесплодие от 1 до 5 лет отмечали в группах исследования у 26 пациенток (43,33%), от 5 до 10 лет – у 24 (40%), от 10 до 15 лет – у 7 (11,67%), от 15 до 20 – у 2 (3,33%).

Сопутствующими заболеваниями были: эрозия шейки матки – у 12 пациенток (20%), синдром поликистозных яичников – у 6 (10%), лейомиома – у 5 пациенток (8,33%), эндометриоз – у 3 (5%). Оперативные вмешательства в анамнезе были у 34 пациенток (56,66%).

Антимоллеров гормон был ниже нормы у 10 пациенток (16,67%), выше нормы – у 20 (33,33%), в норме – у 30 женщин (16,67%).

Сперму мужа использовали в 54 случаях (90%), сперму донора – у 3 (5%). Сперму обрабатывали по технологии Supra Sperm (Origio).

Тест ХГЧ проводили 55 пациенткам (88,33%), не проводили – 6 (10%); положительный – у 33 (55%), отрицательный – у 22 (35%).

Осложнения возникли у 3 пациенток (5%).

Предыдущие беременности закончились: внематочной беременностью – у 12 женщин (20%), самопроизвольным аборт – у 18 пациенток (30%), искусственными родами – у 5 женщин (8,33%), родами – у 2 женщин (3,33%). Беременность никогда не наступала у 21 женщины (35%).

Беременность наступила у 33 пациенток (55%) – у 6 пациенток – двойня (3,33%), у одной – тройня, один плод впоследствии редуцировался, у 4 пациенток – замершая беременность (13,33%), у 1 – самопроизвольный выкидыш (1,67%). Беременность не наступила у 22 женщин (35%).

Из 33 беременных женщин беременность наступила после стимуляции по короткому протоколу у 30 пациенток (90,90%), и у 3 (9,09%) – по длинному протоколу с использованием диферилина 3,75 мг.

В первой группе были женщины с отсутствием обеих маточных труб. Из них в естественном цикле были 2 пациентки (6%). В программе ИКСИ участвовали 4 пациентки (12,12%). Сперму мужа использовали у всех женщин данной группы. Короткий протокол применен у 9 (27,27%), длинный протокол – у 3 пациенток (9,09%). У 11 пациенток было перенесено 2 эмбриона, у 4 – 1. У 8 пациенток беременность наступила (24,24%), из них: одна замершая (3,03%), одна внематочная (3,03%), у 8 пациенток беременность не наступила (24,24%); у 1 (3,03%) не проводили эмбриотрансфер.

Во второй группе были женщины с отсутствием одной маточной трубы. Из них в естественном цикле прошли 10 пациенток (30,30%). В программе ИКСИ участвовали 2 пациентки (6,06%). Сперму мужа использовали у 10 (30,30%), сперму донора – у 1 пациентки (3,03%). Короткий протокол стимуляции был применен у 5 (15,15%), длинный – у 1 (3,03%). У 7 пациенток перенесен 1 эмбрион, у 1 – 3 эмбриона. У 7 пациенток беременность наступила (21,21%), из них две замершие (6,06%); у 2 пациенток не проводили эмбриотрансфер (6,06%); у 2 беременности не наступила (6,06%).

В третьей группе были женщины с отсутствием одной маточной трубы. Из них в естественном цикле прошла 1 (3,03%). В программе ИКСИ участвовали 9 пациенток (27,27%). Сперму мужа использовали у 23 пациенток (69,69%), сперму донора – у 2 (6,06%). У 20 пациенток перенесено 2 эмбриона, у 7 – 1, у 4 – 3 эмбриона. У 15 пациенток беременность наступила (45,45%), из них

две замершие беременности (6,06%), один самопроизвольный выкидыш (3,03%); у 2 пациенток не проводили эмбриотрансфер (6,06%); беременность не наступила у 15 пациенток (45,45%).

ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ показал, что экстракорпоральное оплодотворение является достаточно эффективной (45%) и безопасной методикой.

2. Данный метод вполне обоснованно рассматривают сегодня как наиболее эффективный, позволяющий преодолевать фактически любые формы женского, мужского и сочетанного бесплодия.

3. На основании проведенных исследований установлено, что риск внематочной беременности составляет 1,66% у пациенток с двухсторонней тубэктомией. Из этого следует, что перед проведением экстракорпорального оплодотворения тубэктомия не является обязательной.

Досвід ведення пацієнток у програмах екстракорпорального запліднення Н.В. Авраменко

Проведений аналіз настання вагітності з використанням допоміжних репродуктивних технологій у 60 пацієнток. Дана методика представляє собою складний, багатовступінчастий процес, який потребує призначення препаратів для стимуляції овуляції, для підтримки лютеїнової фази стимульованого менструального циклу, а також багаторазового оцінювання стану жінки протягом програми, в якій проводиться спроба екстракорпорального запліднення. На сьогоднішній день ефективність даного методу складає в середньому 20–30%, в деяких центрах перевищує 50%.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, допоміжні репродуктивні технології, безпліддя, вагітність, сперма чоловіка, сперма донора.

4. По результатам анализа установлено, что синдром гиперстимуляции возникает чаще у пациенток с наличием обеих труб. Это связано с наличием у пациенток данной группы других, отягощающих анамнез гинекологических заболеваний.

5. Наиболее эффективным является использование программ стимуляции по короткому протоколу (беременность наступает в 75% случаев). При использовании длинного протокола стимуляции – лишь в 25% случаев. К сожалению, проведенные циклы экстракорпорального оплодотворения в естественном цикле в наших условиях в 100% случаев были неэффективны.

6. Наши наблюдения и проведенный анализ подтверждают данные других клиник IVF о том, что очень важное значение имеет возраст женщины. Чем старше женщина, тем меньше вероятность наступления беременности в программах ЭКО в силу генетических причин или в силу неэффективности стимуляции в результате сниженного овариального резерва.

Experience of patients in programs of in vitro fertilization N. V. Avramenko

The analysis was carried out of pregnancy in 60 patients with assisted reproductive technologies. This methodology is a complex, multi – step process that requires medication to induce ovulation, to support luteal phase stimulated menstrual cycle and multiple assessments of women in the program, which is tried in vitro fertilization. To date, the effectiveness of this method is usually 20–30% in some centers exceeding 50%.

Key words: extracorporeal fertilization, assisted reproductive technology, infertility, pregnancy, husband's sperm, donor's sperm.

Сведения об авторах

Авраменко Наталья Викторовна – Запорожский государственный медицинский университет, 69035, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26; тел.: (050) 486-96-89. E-mail: zocrf@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Банников В.І. Клініко-імунологічні особливості перебігу вагітності у жінок після екстракорпорального запліднення методом донорії ооцитів: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Академії медичних наук України». – К., 2008. – С. 19–23.
- Мозговая О.М. Факторы риска, диагностики, предупреждения угрозы невыношивания беременности у женщин после экстракорпорального запліднення: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Национальный медицинский университет ім. О.О. Богомольца. – К., 2005. – С. 20–25.
- Рябенко О.П. Профилактика осложнений беременности та перинатальной патологии у женщин после экстракорпорального запліднення і редукції эмбрионів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України». – К., 2006. – С. 21–24.
- Стовбун Г.Б. Прогнозування ризику виникнення хромосомних аномалій ембріону та наступного невыношення у пацієнток після екстракорпорального запліднення: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Национальная медицинская академия послыдипломної освіти імені П.Л. Шупика. – К., 2009. – С. 16–17.
- Хасаян О.В. Безплідний шлюб: причини розвитку, частота, структура, фактори ризику: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України». – К., 2008. – С. 21–24.
- Шкоба Л.С. Профилактика интраматричного інфікування у вагітних після допоміжних репродуктивних технологій: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Национальная медицинская академия послыдипломної освіти імені П.Л. Шупика. – К., 2005. – С. 20–24.
- Айзикович Б.И. Патогенетические факторы бесплодия в браке как критерии прогноза эффективности вспомогательных репродуктивных технологий: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет и ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН. – Омск, 2008. – С. 35–37.
- Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) / Общероссийская общественная организация «Российская Ассоциация Репродукции Человека» – Санкт-Петербург, 2007. – С. 12–17.
- Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М.: МИА, 2005. – С. 592–561.
- Калинина О.А. Индивидуализация протоколов стимуляции супероуляции в программе экстракорпорального оплодотворения // Жіночий лікар. – 2007. – № 5 – С. 22.
- Краснопольская К.В., Калугина А.С. Диагностика и терапия гиперандрогенных состояний в программах ЭКО (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2004. – № 5. – С. 25–30.
- Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 208–211.
- Савельева Г.М., Краснопольская К.В., Калугина А.С. Сравнительное исследование клинической эффективности протоколов стимуляции супероуляции с применением а-ГРГ // Клиническая фармакотерапия в гинекологии. – 2000. – № 2. – С. 25–30.
- Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 352–367.
- Уварова Е.В. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме при лечении СПКЯ // Проблемы репродукции. – 2006. – № 4. – С. 71–78.
- Яманова М.В., Светлаков А.В., Салмина А.Б. и др. Микроокружение ооцита при эндокринном бесплодии // Пробл. репрод. – 2004. – № 4. – С. 46–50.
- Bachmann G., Sulak P.J., Sapson-Landers C. Efficacy and safety of a low – dose 24 – day combined oral contraceptive containing 20 micrograms ethinylestradiol and 3 mg drospirenone // Contraception. – 2004. – Vol. 70. – P. 191–198.
- Norwitz E., Schust D., Fisher S. Implantation and the survival of early pregnancy // NEJM. – 2011. – Vol. 345, № 19. – P. 1400–1408.
- Rabe T., Grunwald K., Runnenbaum B. Hyperandrogenism in women: In: Gynecological Endocrinology / Ed. B. Runnenbaum. – New-York, Springer-Verlag, 2011. – P. 517–579.
- Sakkas D., Gardner D.K. Evaluation of embryo quality: Sequential analysis of development with the aim of single embryo transfer // Gardner D.K., Weissman A., Howles C.M., Shoham Z. – Textbook of assisted reproductive techniques. Laboratory and clinical perspectives. – 2004 – P. 235–240.
- Textbook of ART: laboratory and clinical perspectives / Eds. D. Gardner et al, 2nd Edition. – 2010. – 971 p.
- 2011 UpToDate, Inc. All rights reserved.