

Женщинам основной группы в родах в 2 раза чаще был поставлен диагноз патологического прелиминарного периода. Первичная и вторичная слабость в группах сравнения встречалась с одинаковой частотой, быстрые и стремительные роды достоверно чаще ($p < 0,05$) зарегистрированы в контрольной группе.

Основными критериями оценки эффективности лечения бесплодного брака является не только частота наступления беременности, но и рождение жизнеспособного здорового ребенка. Результаты исследования новорожденных от женщин основной и контрольной групп показали, что большая часть новорожденных родились доношенными: 84,3% в основной и 90% в контрольной группах. Средняя масса детей в основной и контрольной группах практически идентична (основная $3237 \pm 68,0\text{г}$, контрольная — $3398 \pm 69,0\text{г}$). Здоровые новорожденные составили 36,5% - в основной и 22% - в контрольной группе.

Частота натальных, спинальных и краниоспинальных травм, морфофункциональная незрелость новорожденных и наличие аномалий развития встречались в группах сравнения с одинаковой частотой. Во всех группах сравнения была выявлена высокая частота перинатальных поражений ЦНС, но новорожденные основной группы имели перинатальные поражения ЦНС более легкой степени тяжести; процент новорожденных с тяжелой степенью поражения ЦНС был в 2,4 раза ниже, чем в контрольной группе.

Из-за различных осложнений раннего неонатального периода на второй этап выхаживания были направлены 23% новорожденных - основной и 24% - контрольной групп.

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о том, что женщин, беременность у которых наступала после лечения гиперпролактинемии и бесплодия, следует отнести к группе риска в отношении репродуктивных потерь в I триместре беременности. Прочие осложнения беременности у женщин с гиперпролактинемией и бесплодием в анамнезе встречаются не чаще, чем в популяции, но протекают в более тяжелой форме. Особенности течения родового акта у рожениц после лечения гиперпролактинемии и бесплодия выявить сложно из-за высокого процента родоразрешения этих женщин оперативным путем в плановом порядке, по сочетанным показаниям. Новорожденные, родившиеся от матерей с бесплодием и гиперпролактинемией, в большинстве случаев имеют удовлетворительное состояние и по всем параметрам не отличаются от детей без эндокринного бесплодия в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкина И.И., Логвинова И.И., Инполитова Л.И. и др. Исходы индуцированной беременности и течение периода адаптации у детей //Тез. VIII съезда педиатров России.-Москва, 1998.—С.75-76.
2. Овсянникова Т.В., Корнеева Е.И., Сперанская И.В. и др. Бесплодие при так называемой дисфункциональной гиперпролактинемии //Акуш.и гин.-1997.-№3.-С.17-20.
3. Петрова И.А. Состояние здоровья детей, родившихся у матерей с эндокринным бесплодием: Автореф.дис. ... канд.мед.наук.-М., 1995.-21с.
4. Руководство по эндокринной гинекологии /Под ред. Е.М.Вихляевой.-М., 1997.-768с.
5. Сметник В.Л., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология.-М., 1997.-592с.

УДК 618.39+618.1+618.77

ПРОФИЛАКТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ БЕСПЛОДИЯ

Т.В.Янчук, И.Г.Портнов, В.И.Коновалов

Уральская государственная медицинская академия, Центр семейной медицины,
г. Екатеринбург

Метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов в полость матки (ПЭ) в последние годы широко применяется не только для лечения трубно-перитонийного бесплодия, но и синдрома поликистозных яичников, эндометриоза, бесплодия неясного генеза и «мужского» фактора. Одним из основных этапов программы ЭКО и ПЭ является стимуляция суперовуляции с целью получения нескольких пресовуляторных ооцитов. В качестве стимуляторов суперовуляции в настоящее время используют различные препараты прямого или опосредованного действия на яичники, поэтому применение препаратов прогестерона оправдано в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Беременность при этом наступает и развивается на фоне высокого уровня эстрадиола (Е2) и относительно низком уровне прогестерона (ПГ) в плазме крови [1]. Впервые об успешной беременности при отсутствии функции яичников было сообщено в 1984 г. Lutjen et al.[5]. Начиная с работы Navot et al. [6], представившей возможность

стимуляции адекватного созревания эндометрия методом заместительной гормональной терапии (ЗГТ), перенос эмбрионов в искусственном цикле стал золотым стандартом для программ донорства эмбрионов, ооцитов, суррогатного материнства и переноса криоконсервированных эмбрионов. Технически перенос эмбрионов в таких программах может быть осуществлен и в натуральном цикле при сохраненной овуляторной функции, что не характерно для донорских программ [3].

Желтое тело является активной железой внутренней секреции и в начальные сроки беременности так же, как и во второй фазе менструального цикла, синтезирует ПГ, 17 α - и 20 α -оксипрогестерон, андростендион, прегненолон, а также эстрон и 17 β -эстрадиол. Из перечисленных гормонов ПГ и его производные являются основными, обеспечивающими нормальные условия для имплантации и развития плодного яйца в ранние сроки беременности [4].

Вопросы применения препаратов прогестерона для поддержки второй фазы менструального цикла и лечения угрожающего невынашивания беременности остаются предметом дискуссий. Не подвергается сомнению необходимость препаратов прогестерона для поддержки второй фазы при контролируемой овариальной гиперстимуляции (КОГ), особенно при использовании агонистов и антагонистов гонадотропин-резининг гормона (ГнРГ) (бусерелин, диферелин) в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО+ПЭ) [2].

Среди препаратов, применяемых для заместительного лечения прогестероном, выделяют натуральные и синтетические. Последние при отсутствии у них сопутствующей андрогенной активности могут быть использованы для лечения недостаточности лютеиновой фазы или угрожающего привычного невынашивания беременности. Препараты натурального прогестерона представлены в виде масляных растворов для внутримышечных инъекций, форм для перорального приема и вагинального введения (капсулы, свечи, таблетки, гели).

С момента появления в 1980 году препаратов микронизированного натурального прогестерона они заняли лидирующее положение и сегодня являются препаратами выбора в репродуктологии. Наиболее распространены вагинальные формы микронизированного прогестерона (утрожестан) ввиду их достаточной абсорбции, доказанного первичного прохождения через матку и эндометрий, низкой концентрации в общем кровотоке, высокой эффективности, минимальных неудобствах применения по сравнению с другими группами.

Цель работы: ретроспективная оценка эффективности препарата микронизированного прогестерона для поддержки беременности, развивающейся в условиях отсутствия эндогенного синтеза половых стероидов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материал и методы исследования. Нами были проанализированы циклы ЭКО у 70 пациенток.

В исследование были включены женщины в возрасте от 23 до 39 лет, с нормальными ростовыми показателями и удовлетворительными показателями сперматогенеза мужей и не более 2-х попыток ЭКО в анамнезе. Пациентки были разбиты на 2 группы: 1 - получавшие 0,2% раствор бусерелина ацетат в виде эндоназального спрея и 2 - получавшие форму трипторелина в виде депонированной и ежедневной подкожной инъекции (0,1 мг). В 1-й группе суточная доза агониста составляла 900 мкг.

Все эмбрионы были получены в результате оплодотворения стандартным методом ЭКО или ЭКО/ИКСИ с КОГ по длинному протоколу применения агонистов ГнРГ. Всем женщинам, готовившимся к подсадке эмбрионов, с середины лютеиновой фазы предыдущего цикла проводили десенсибилизацию гипофиза - снижение собственной гонадотропной функции для исключения созревания фолликулов и овуляторного пика ЛГ в искусственном цикле. С этой целью применяли препараты агонистов ГнРГ. Для стимуляции пролиферации эндометрия использовали препарат микронизированного натурального 17 β -эстрадиола в нарастающей дозировке до назначения прогестерона, а затем в постоянной дозе до адекватного синтеза стероидов синцитиотрофобластом (при наступлении беременности).

Для трансформации и подготовки эндометрия к имплантации, ЗГТ второй фазы менструального цикла и ранней беременности применяли препараты микронизированного натурального прогестерона в форме вагинальных капсул. Перенос эмбрионов осуществляли на второй или третий день после назначения прогестерона. Как правило, в полость матки переносили два эмбриона. Качество эмбрионов оценивали по кумулятивной шкале. На семнадцатый день после назначения прогестерона по содержанию β -ХГ в крови определяли наступление «биохимической беременности» для отмены или продолжения ЗГТ. Диагностику клинической беременности осуществляли путем трансвагинальной ультразвуковой визуализации плодного яйца на 5-й неделе беременности.

В случае наступления беременности на фоне отсутствия эндогенного синтеза эстрогенов и прогестерона продолжали ЗГТ препаратами эстрадиола и прогестерона до адекватного синтеза этих стероидов синцитиотрофобластом.

Средний возраст пациенток составил в группе бусерелина 31,5 \pm 3,5 года, в группе диферелина 31,8 \pm 3,5 года. Средняя продолжительность бесплодия составила 6,1 года и 5,7 года соответственно. В группе бусерелина структура бесплодия была следующая: первичное бесплодие - у 14 пациенток (40%); вторичное - у 21 пациентки (60%), из них у 95% (33 пациентки) имелся сочетанный фактор бесплодия и у 5% (2 пациентки) - наружный генитальный эндометриоз. Пациенты с эндометриозом предварительно получали комплексную терапию.

В группе диферелина структура бесплодия была следующая: первичное бесплодие - у 10 пациенток (28,6%), вторичное - у 25 пациенток (71,4%), из них 83% (29 пациенток) имели сочетанный фактор бесплодия и 17% (6 пациенток) - наружный генитальный эндометриоз. Пациенты с эндометриозом предварительно получали комплексную терапию.

Все пациентки проводили лечебные циклы ЭКО по длинному протоколу. Агонисты вводились на 20–21 день менструального цикла. По достижении десенсилизации яичников, которая регистрировалась по уровню эстрадиола в крови менее 50 пг/мл, начиналась индукция суперовуляции рекомбинантными гонадотропинами (пурегон, гонал-ф). По достижению 2–3 лидирующих фолликулов размеров 18 мм вводилась овуляторная доза хорионического гонадотропина 10000 ЕД. Через 35–36 часов производилась трансвагинальная пункция фолликулов. Полученные ооциты культивировались 48–72 часа и переносились в полость матки на стадии 4–6 бластомеров. Поддержка беременности проводилась натуральным микронизированным прогестероном (утрожестан) в дозе 300–600 мг местно и хорионическим гонадотропином в виде внутримышечных инъекций. Применяли натуральный микронизированный прогестерон в форме вагинальных капсул 100 мг (утрожестан, «Laboratories Besins-Iscovesco») под контролем КПИ, ТБГ, уровня ЧХГ, УЗИ, до срока полноценного функционирования плаценты.

Результаты исследования

Таблица

Эффективность а-ГнРГ в программах ЭКО и ПЭ на фоне утрожестана (M±m)

Параметры	Бусерелин (900мкг/сут) n=35	Диферелин (0,1 мг/сут) n=35	p
Длительность десенсилизации, дни	14,57	14,9±2,8	>0,05
Длительность стимуляции, дни	7,5±1,4	8,7±3,5	<0,05
Общая доза гонадотропинов, ЕД	1670±124	1994±247	>0,05
День цикла введения ХГч	12,4±3,5	13,6±0,7	<0,05
Число фолликулов	11,2±2,8	11,5±1,4	>0,05
Число полученных ооцитов	8,0±0,7	6,8±1,4	>0,05
Число полученных эмбрионов	5,0±2,1	4,5±0,7	>0,05
% дробления	69±25	71±3,4	>0,05
Число переносимых эмбрионов	3,8±2,1	3,4±0,7	>0,05

Как видно из представленной табл., достоверные различия были в длительности стимуляции суперовуляции и назначении овуляторной дозы хорионического гонадотропина. Остальные параметры не имели достоверных различий. Число переносимых эмбрионов у некоторых пациенток превышало рекомендуемое по их настоятельной просьбе.

На семнадцатый день после назначения прогестерона по содержанию б-ХГ в крови определяли наступление «биохимической беременности» для отмены или продолжения ЗГТ. Диагностику клинической беременности осуществляли путем трансвагинальной ультразвуковой визуализации плодного яйца на 5-ой неделе беременности.

В группе бусерелина было получено 14 беременностей (одноплодные - 10, двойни - 3, тройня - 1), в группе диферелина - 17 (одноплодные - 12, двойни - 3, тройни - 2).

В расчете на 1 перенос эффективность в группе бусерелина составила 40%, в группе диферелина - 48,6%. В расчете на 1 эмбрион - 25,7% и 36,4% соответственно.

Состояние и функционирование желтого тела имеет большое значение в развитии беременности I триместра. Например, двусторонняя овариэктомия, проведенная по каким-либо показаниям у беременных женщин в период до 9 недель после последней менструации и в отсутствие ЗГТ, неизбежно приводила к самопроизвольному аборт. В то время как эта операция, выполненная в более поздние сроки, обуславливала самопроизвольные аборты лишь в 20% случаев [7].

Отмена препарата прогестерона без угрозы самопроизвольного прерывания беременности в искусственных циклах возможна при сроке 9 недель. С 8–9-й недели гормональная поддержка прогрессирующей беременности полностью обеспечивается стероидогенезом синцитиотрофобласта [2].

Преобладание «плацентарного» синтеза прогестерона начинается с 6 недель беременности.

Успех имплантации и физиологическое развитие беременности обусловлены прежде всего качеством эмбрионов. Толщина эндометрия по данным трансвагинального УЗИ не является фактором прогноза успеха ВРТ и, возможно, сказывается на конечных результатах только при значениях ниже пороговых. Возраст реципиентки, как самостоятельный фактор, также не определяет исходы ВРТ [8].

При одинаковом качестве эмбрионов процент наступления беременности выше в искусственных циклах с ЗГТ по сравнению с переносом «свежих» эмбрионов в циклах КОГ с агонистами ГнРГ, что подтверждает отрицательное (десинхронизирующее) влияние КОГ с агонистами ГнРГ на формирование имплантационного окна эндометрия [1].

Таким образом, натуральный микронизированный прогестерон для вагинального введения может быть рекомендован при моделировании менструального цикла с целью преимплантационной подготовки эндометрия и поддержки развития ранней беременности на фоне отсутствия эндогенного синтеза прогестерона. Препарат натурального микронизированного прогестерона в форме вагинальных капсул обеспечивает адекватную подготовку эндометрия для успешной имплантации эмбриона и гормональную поддержку беременности раннего срока при недостатке его эндогенного синтеза. При различных формах бесплодия и после комплексной терапии эндометриоза достигается одинаково высокая эффективность вынашивания беременности до 94% на фоне приема микронизированного прогестерона - утрожестана. Нет достоверных различий в применении различных агонистов ГнРГ для достижения результатов лечения на прием утрожестана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалов В.И. Комплексная терапия и профилактика преждевременной инволюции репродуктивной системы при эндометриозе: Автореф.дис. ... д-ра мед.наук.-Екатеринбург, 2001.-77с.
2. Репина М.А., Корнилов Н.В. Препараты натурального микронизированного прогестерона для заместительного гормонального лечения в репродуктологии.- Ж. акуш. и жен. болзней.-2000.-ТХLIX, №1.-С.45-49.
3. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности.-М., 1999.-138с.
4. Смольникова В.Ю.: Автореф.дис. ... канд.мед.наук.-М., 1995.
5. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. Руководство по эндокринной гинекологии.-М., 1997.-С.150-175.
6. Яворовская К.А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки у пациенток с абсолютным трубным бесплодием: Автореф.дис. ... канд.мед.наук.-М., 1993.
7. Buyat J., Marcolin G., Guittard C. et al. Luteal support after luteinizing hormone-releasing hormone agonist for in vitro fertilization superiority of human chorionic gonadotropin over oral progesterone //Fert Ster.-1990.-Vol.53, N3.-P.490-494.
8. Luijen P., Trounson A., Leeton J. et al. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure //Nature.-1984.-Vol.307.-P.174-175.
9. Navot D., Anderson T.L., Droech K. et al. Hormonal manipulation of endometrial maturation // J.Clin.Endocrinol.Metab.-1989.-Vol.68.-P.801-807.