

М.Б. АНШИНА

ЕСЛИ ВАМ НУЖЕН РЕБЕНОК...

Бесплодие, ЭКО, ИКСИ



ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВСЕХ ВИДОВ БЕСПЛОДИЯ

ЭКО

ИКСИ

ЭКО в естественном цикле

IVM

ЭКО с донорской спермой,
яйцеклетками, эмбрионами

Полный объем обследования

Ведение пациентов от момента
наступления беременности до родов

Генетическая диагностика и профилактика
наследственных заболеваний

Банк спермы, яйцеклеток, эмбрионов

www.fertimed.ru
e-mail: fertimed@mail.ru
Tel.: (495) 504 1526

М.Б. Аншина

Если вам нужен ребенок...

Издание 11-е, исправленное и дополненное

Москва
2016

УДК 159.9.072:616.8
ББК 88.75 + 56.12
H46

Издание 11-е, исправленное и дополненное

Аншина М.Б.
H46 Если вам нужен ребенок... – М.: АСТ 345, 2016. – 80 с.

ISBN 978-5-9906770-0-5

Книга посвящена современным подходам к лечению бесплодия и преимплантационной генетической диагностике как способу профилактики наследственных болезней человека. Предназначена врачам-репродуктологам, гинекологам, урологам-андрологам, эндокринологам, ординаторам, студентам и всем, кто хочет знать, как делаются «дети из пробирки».

Автор – руководитель Центра репродукции и генетики «ФертиМед», вице-президент Российской ассоциации репродукции человека, основатель и заместитель главного редактора журнала «Проблемы репродукции», лауреат премии Правительства России за успехи в области лечения бесплодия методом ЭКО. Участвовала в создании центров ЭКО в Санкт-Петербурге (МЦРМ), Москве (Центр лечения бесплодия «ЭКО»), Красноярске (КЦРМ), Минске и других городах. Все центры успешно работают и являются лидерами в области репродукции в нашей стране.



УДК 159.9.072:616.8
ББК 88.75 + 56.12

© М.Б. Аншина, 2016 г.
© ООО «АСТ 345», оформление, 2016 г.

ISBN 978-5-9906770-0-5

ОГЛАВЛЕНИЕ

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	6
БЕЗДЕТНОСТЬ И БЕСПЛОДИЕ	8
Как устроена детородная система мужчины?	9
Как устроена детородная система женщины?	10
Когда начинать обследование и лечение?	14
Формы бесплодия	14
ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ	20
Оценка детородной функции мужчины и женщины	20
Обследование мужчины	20
Обследование женщины	22
Ректальная температура	22
Гистеросальпингография (ГСГ)	24
Лапароскопия и гистероскопия	26
Ультразвуковое исследование	27
Инфекции и бесплодие	29
Гормоны и бесплодие	30
ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ	32
Лечение трубного бесплодия	32
Лечение эндокринного бесплодия	33
Синдром поликистозных яичников	35
Гиперпролактинемия	36
Нарушение функции щитовидной железы	37
Ранний климакс, преждевременное истощение яичников	38
Эндометриоз	38
Лечение мужского бесплодия	38
Лечение неясного бесплодия	38
О противовоспалительном лечении	39
Эффективность лечения бесплодия	40
МЕТОДЫ ИСКУССТВЕННОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ	41
Внутриматочная инсеминация спермой мужа или донора (ВМИ)	41
ЭКО	42
Показания к ЭКО	43
Противопоказания к ЭКО	43
ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОВ К ЭКО	44
Обследование мужчины	44
Обследование женщины	44
Тактика в отношении выявленной патологии	45
ПРОЦЕДУРА ЭКО	47
Стимуляция яичников	47
ЭКО в естественном цикле или ЭКО без стимуляции яичников	47
ЭКО со стимуляцией яичников	47

Минимальная стимуляция	49
Бедный ответ	49
Японский протокол или стимуляция кломифеном	50
О препаратах, используемых при стимуляции яичников	50
Мониторинг ответа яичников на стимуляцию	51
Пункция фолликулов	52
Инсеминация ооцитов	52
Перенос эмбрионов	53
Когда и сколько эмбрионов переносить?	54
Поддержка имплантации эмбрионов	55
ВАРИАНТЫ ЭКО	56
ЭКО/ИКСИ	56
ИМСИ	58
ПИКСИ	59
ТЕСЕ и ТЕСА	59
ЭКО/ИКСИ с использованием замороженной спермы, яйцеклеток, эмбрионов	60
ЭКО/ИКСИ с использованием донорских яйцеклеток и эмбрионов	62
IVM	63
Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД)	64
Пренатальная диагностика	68
Неинвазивная пренатальная диагностика	69
Диагностика беременности	69
Вынашивание беременности после ЭКО	69
Здоровы ли дети, зачатые путем ЭКО?	70
Эффективность ЭКО	71
Осложнения процедуры ЭКО	73
Тактика и алгоритм ведения пациентов с бесплодием	74
О препаратах, используемых при лечении заболеваний, ведущих к бесплодию и/или сопутствующих ему	77
Как выбрать клинику ЭКО?	78
Результаты лечения бесплодия после ВРТ в центре «ФертиМед»	79

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Аборт – прерывание беременности

Анеуплоидия – неправильный набор хромосом

Ановуляция – отсутствие овуляции

Бездетность – отсутствие детей

Бесплодие – отсутствие беременности

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии (ВМИ, ЭКО, ИКСИ и другие методы вспомогательной репродукции)

Ген – единица наследственности, участок хромосомы, отвечающий за один признак, например, цвет глаз, форму носа и т.д.

Генетика – наука о наследственности

Донация или донорство клеток – использование чужих клеток для деторождения

Имплантация – прикрепление, «приживление» эмбриона к стенке полости матки, с которого начинается беременность

Кариотип – набор хромосом в одной клетке

Контрацепция – предохранение от беременности

Концепционный цикл – менструальный цикл, в котором происходит зачатие

Криоконсервация – замораживание

Менструация – то же, что месячные

Менструальный цикл – промежуток времени между двумя менструациями, обычно 28 дней. Первый день менструации считается первым днем цикла

Овуляция – ежемесячный разрыв зрелого яичникового фолликула.

Происходит за 12–16 дней до менструации, обычно в середине цикла

Окно имплантации – несколько дней в лютеиновой фазе менструального цикла, когда в эндометрии формируются оптимальные условия для имплантации

ПГД – преимплантационная генетическая диагностика, или генетическая диагностика до зачатия, выявляет генетическую патологию в яйцеклетке или эмбрионе до переноса его в матку женщины

Редукция эмбрионов – уменьшение числа эмбрионов в матке

Стерильность – неспособность к деторождению

Триггер овуляции – препарат, запускающий овуляцию

Фертильность – способность к деторождению

Фолликулярный или яичниковый резерв – запас фолликулов в яичнике

Хромосома – нить ДНК, состоящая из множества генов

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение – это оплодотворение яйцеклеток вне организма с последующим переносом эмбрионов в матку женщины

Эндометрий – слизистая, выстилающая полость матки

Эндокринная система – отвечает за выработку гормонов, обеспечивая, в частности, нормальное созревание яйцеклетки у женщин и сперматозоидов у мужчин

Эякулят – то же, что сперма

Сегодня все больше молодых и немолодых людей, формально не являясь супругами, связаны самыми тесными узами, физически близки, имеют или мечтают иметь общих детей. Поэтому, говоря о «браке», мы подразумеваем не юридический статус семьи, а длительные стабильные отношения между партнерами, при которых они хотят общих детей. Когда попытки не приводят к беременности, говорят о бесплодном браке.

БЕЗДЕТНОСТЬ И БЕСПЛОДИЕ

Так сложилось, что во всех случаях, когда в семье нет детей, принято говорить о «бесплодии», в то время как бесплодие – это неспособность иметь детей, а факт их отсутствия отражает термин «бездетность».

Бездетность – удел примерно 20% мужчин и женщин. Она может быть **добровольной**, когда люди по тем или иным причинам не хотят иметь детей, и **вынужденной**, когда детей нет, несмотря на желание их иметь.

Причины вынужденной бездетности:

- Отсутствие достаточной частоты половых контактов:
 - активная деловая жизнь, частые командировки, усталость
 - особенности семейной жизни, проживание в разных городах или странах.
- Отсутствие половых контактов:
 - одиночество, отсутствие полового партнера
 - отказ от половых контактов из-за страха внематочной беременности, выкидыша или из-за боязни передать ребенку наследственное заболевание
 - вагинизм
 - гомосексуализм.
- Сексуальные нарушения у мужчины.
- Анатомические дефекты половых органов.
- Мертворождение или гибель детей.
- Невынашивание.
- Бесплодие.

Таким образом, бесплодие это лишь одна из причин бездетности. Но, поскольку диагноза «бездетность» не существует, в истории болезни совокупность всех состояний, при которых у пациентов нет детей, описывают как бесплодие.

Бесплодие – проблема для двоих

Бесплодие составляет примерно 30% от всех случаев бездетности, а всего бесплодием страдает около 8–10% населения детородного возраста. Бесплодие – это не болезнь, а проблема, причем проблема для двоих, поэтому одна из важнейших задач – определить в каждом конкретном случае, кто является «виновником» бесплодия в паре. Это не всегда просто, так как примерно в трети случаев детородная функция нарушена у обоих партнеров. И, наоборот, нередко у обоих партнеров идеальные показатели детородной функции, а беременность, тем не менее, не наступает. Это именно те случаи, когда после расставания у обоих партнеров в новых семьях рождаются дети. Очевидно, что причиной бесплодия являлась, как принято говорить, несовместимость пары, т.е. причина бесплодия была не в одном из партнеров, а в их неправильном биологическом сочетании.

Как устроена детородная система мужчины?

Прежде, чем говорить о бесплодии, посмотрим, как устроена детородная система мужчины (рис. 1, 2, 3) и женщины, и каков механизм наступления беременности.

Процесс образования сперматозоидов называется **сперматогенезом**.

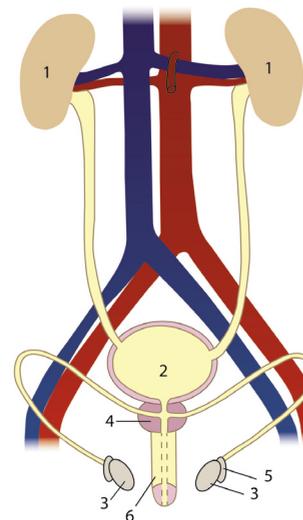


Рис. 1.

Рис. 1. 1 – почки, 2 – мочевой пузырь, 3 – яички, 4 – предстательная железа, 5 – придаток яичка, 6 – половой член

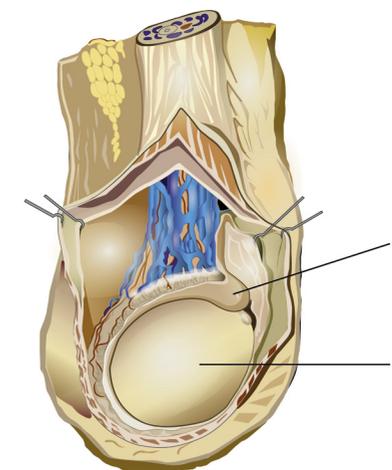


Рис. 2.

Рис. 2. 1 – яичко, 2 – придаток яичка

Хотя для оплодотворения яйцеклетки необходимо и достаточно одного сперматозоида, эякулят мужчины содержит их десятки и сотни миллионов, которые погибают, прокладывая путь этому одному. Именно такая сперма является фертильной, т.е. способной к оплодотворению.

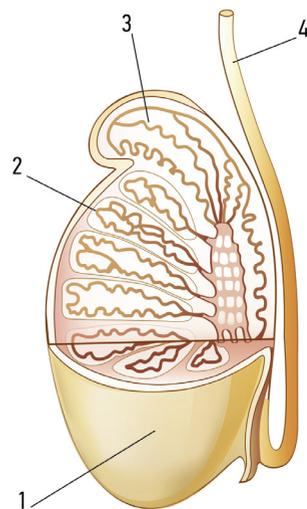


Рис. 3.

Рис. 3. 1 – яичко, 2 – семенные каналцы, 3 – головка придатка, 4 – семявыносящий проток

Как устроена детородная система женщины?

Детородными органами женщины являются **яичники, матка, маточные трубы, влагалище** (рис. 4).

Яичник – это парный орган, то есть у женщины их два. Они представляют собой эндокринную железу, в которой помимо яйцеклеток вырабатываются женские и мужские половые гормоны (рис. 5).

Каждый месяц происходит созревание фолликула, овуляция, образование на его месте желтого тела, которое расцветает, затем угасает и, наконец, приходит менструация, после чего цикл повторяется. Если только не наступила беременность (рис. 6).

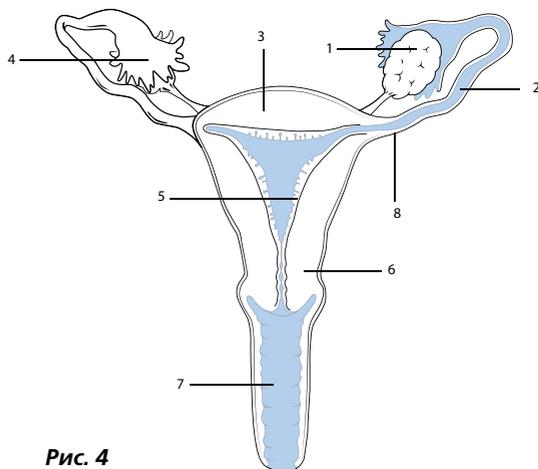


Рис. 4

Рис. 4. 1 – яичник, 2 – маточная труба, 3 – матка, 4 – ампулярный отдел трубы, 5 – эндометрий, 6 – шейка матки, 7 – влагалище, 8 – интерстициальный отдел трубы

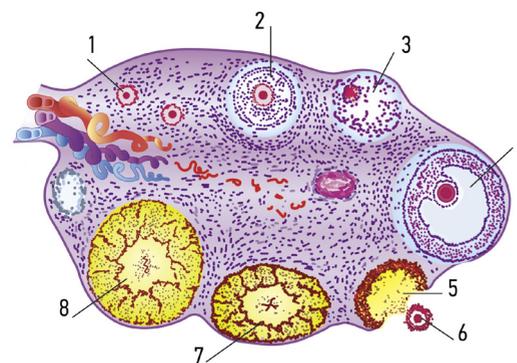


Рис. 5.

Рис. 5. Строение яичника: 1–3 – растущий фолликул, 4 – преовуляторный фолликул, 5 – овуляция, 6 – яйцеклетка, 7, 8 – желтое тело

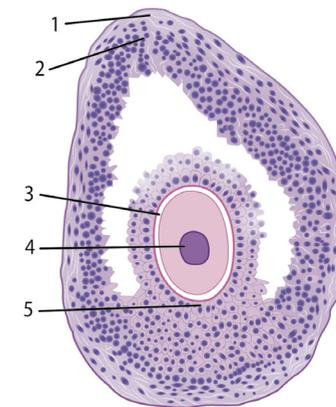


Рис. 6.

Рис. 6. Строение фолликула: 1 – базальная мембрана, 2 – гранулезная мембрана, 3 – блестящая оболочка, 4 – зародышевый пузырек, 5 – клетки кумулюса

В яичниках новорожденной девочки содержится примерно 1 млн фолликулов, к моменту полового созревания (10–15 лет) их остается около половины и находятся они в «спящем» состоянии. Запас фолликулов (**яичниковый или фолликулярный резерв**) у каждой женщины предопределен генетически. Период, когда яичники начинают функционировать, а девочка менструировать, называется менархе. В результате циклических гормональных процессов каждый месяц в яичниках рекрутируются («просыпаются») десятки, сотни и даже тысячи фолликулов. Процесс их созревания занимает около 120 дней, при этом большая часть фолликулов погибает, а меньшая достигает состояния, при котором становится чувствительной к действию гипофизарных гормонов (ФСГ и ЛГ). Начиная с этого момента, идет отбор фолликула, которому суждено стать **единственным** доминантным (овуляторным) в очередном менструальном цикле. Только этот фолликул будет содержать зрелую яйцеклетку, способную к оплодотворению. В природе редко происходит созревание более одного фолликула (двух или даже трех–четырех), т.к. гипофизарных (гонадотропных) гормонов в естественном менструальном цикле хватает на рост и созревание только одного фолликула, остальные атрезируются, т.е. погибают. Стимуляция яичников не способствует мобилизации из резерва новых фолликулов, а спасает от атрезии фолликулы, обреченные на гибель. В результате, вместо одного доминантного фолликула в стимулированном цикле созревают несколько, а иногда и много фолликулов, при этом яичниковый резерв дополнительно не расходуется (рис. 7, 8).

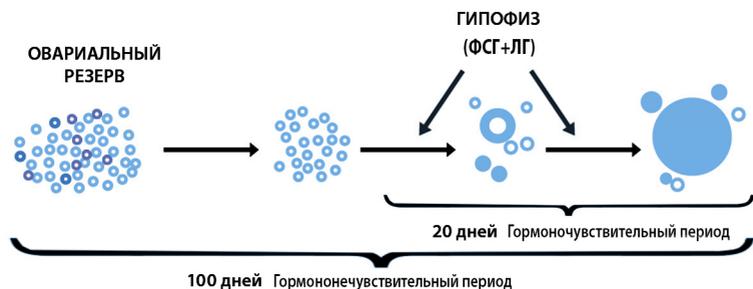


Рис. 7. Рекрутирование фолликулов, их развитие и овуляция в естественном цикле

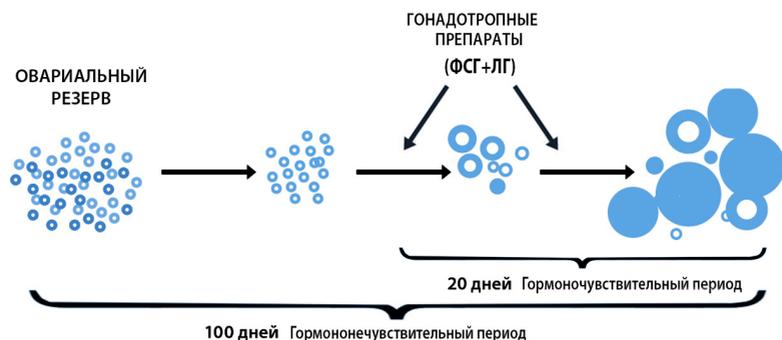


Рис. 8. Рекрутирование фолликулов, их развитие и овуляция в стимулированном цикле

Как наступает беременность?

Примерно в середине цикла происходит овуляция – разрыв фолликула, в результате которого яйцеклетка попадает в брюшную полость, а оттуда в маточную трубу, в ампулярном отделе которой происходит ее встреча со сперматозоидом и оплодотворение. В результате образуется эмбрион, который примерно на 5–7 сутки после овуляции попадает в полость матки, где происходит его имплантация, т.е. наступает беременность.

Цикл, в котором происходит зачатие, принято называть **концепционным**. У совершенно здоровых молодых мужчины и женщины это случается только в одном менструальном цикле из пяти. Причины тому несколько. Во-первых, уже в 25 лет половина яйцеклеток имеет хромосомные дефекты, в результате которых яйцеклетка не может оплодотвориться, а если и оплодотворяется, организм женщины не дает больному эмбриону имплантироваться («прижиться»). То же самое происходит со сперматозоидами, которые могут быть как здоровыми, так и дефектными. Кроме того, яйцеклетки и сперматозоиды должны встретиться в строго

определенный момент (когда «открыто имплантационное окно»), то есть тогда, когда матка (эндометрий) готова принять эмбрион. Если это не произошло, беременность не наступит.

Эндометрий – это слизистая, которая выстилает полость матки. Каждый месяц происходит полное его обновление – в менструацию клетки эндометрия отторгаются и на их месте под влиянием половых гормонов – эстрогенов – начинают расти новые. Максимальной толщины эндометрий достигает после овуляции, когда начинаются его изменения, необходимые для имплантации эмбриона. На поверхности клеток эндометрия образуются пиноподии, которые выполняют роль связующего звена между эмбрионом и стенкой полости матки. Если этот процесс нарушен, беременность не наступит.

Процесс оплодотворения представляет собой слияние яйцеклетки со сперматозоидом, которое происходит в маточной трубе. И только на пяты–седьмые сутки после овуляции оплодотворенная яйцеклетка, а на самом деле уже эмбрион, попадает в полость матки, где при благоприятном стечении обстоятельств дает начало беременности (рис. 9, 10).

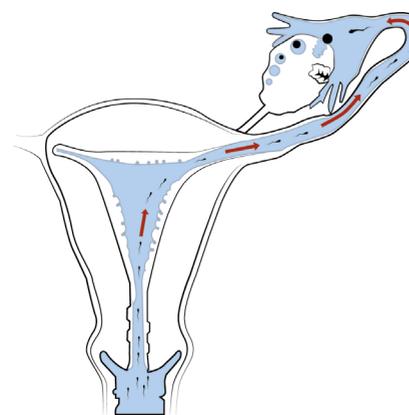


Рис. 9. Яйцеклетка во время овуляции покидает фолликул, ее захватывают фимбрии ампулярного отдела трубы, где происходит встреча со сперматозоидами и оплодотворение:
1 – яичник 2 – маточная труба 3 – матка
4 – ампулярный отдел трубы 5 – эндометрий

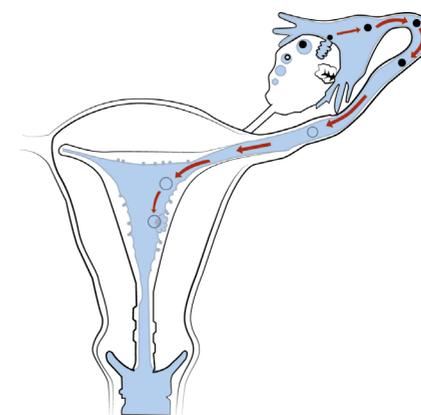


Рис. 10. Оплодотворенная яйцеклетка (эмбрион) продвигается по трубе и внедряется (имплантируется) в стенку матки

Из описания ясно, что для наступления беременности необходимы:

- созревание и разрыв яичникового фолликула (овуляция)
- наличие сперматозоидов, способных оплодотворить яйцеклетку
- проходимость маточных труб
- готовность матки принять эмбрион и обеспечить его развитие.

Когда начинать обследование и лечение?

Было время, когда врачи не занимались обследованием пары, пока «стаж» их бездетного брака не достигал 4 лет, затем срок сократился до 3, впоследствии до 2 лет. В настоящее время считается, что, если при регулярной половой жизни без предохранения беременность не наступает в течение года, надо ставить вопрос о бесплодии и начинать обследование и лечение партнеров.

Этот срок – 1 год – определен статистически. Доказано, что у 20% здоровых супружеских пар беременность наступает в первые 3 месяца совместной жизни, еще у 60% – в течение последующих 7, у оставшихся 20% – через 11–12 месяцев после начала половой жизни. Таким образом, год – достаточный срок для того, чтобы оценить фертильность пары и при отсутствии беременности говорить о бесплодном браке. Для женщин старше 35 лет этот срок должен быть сокращен до полугода. Для юных женщин он может быть удлинён до 2–3 лет.

Формы бесплодия

Если у женщины никогда не было беременности, говорят о **первичном бесплодии**. Если у женщины была хотя бы одна беременность, то независимо от того, чем она закончилась: родами, аборт, выкидышем, внематочной беременностью – последующее бесплодие считается **вторичным**. Определение «первичное» или «вторичное» бесплодие относится только к женщине. Применительно к мужчине принято выяснять, была ли беременность хотя бы у одной из его партнерш. Эта информация служит косвенным ориентиром при оценке его фертильности.

Различают бесплодие:

- женское
- мужское
- комбинированное (женское + мужское)
- обусловленное несовместимостью партнеров
- неясное, или идиопатическое, бесплодие.

Мужское бесплодие считается причиной бесплодного брака в том случае, если у мужчины наблюдается снижение оплодотворяющей способности спермы, которая оценивается по спермограмме.

В зависимости от того, какие показатели спермограммы отклонены от нормы: количество сперматозоидов, их подвижность или строение (морфология) – различают следующие виды **нарушения сперматогенеза**:

- Нарушение количества сперматозоидов:
 - аспермия (полное отсутствие сперматозоидов в эякуляте)
 - олигоспермия (сниженное количество сперматозоидов в эякуляте; может быть разной степени).
- Нарушение подвижности:
 - астеноспермия (сниженное количество подвижных сперматозоидов в эякуляте; разной степени)
 - некроспермия (отсутствие живых сперматозоидов в эякуляте).
- Нарушение морфологии (строения)
 - тератозооспермия (разной степени).

Возможно сочетание различных видов нарушения сперматогенеза, например, олигоастенотератозооспермия: нарушение количества, подвижности и морфологии сперматозоидов. Иногда указывают степень: олиго-1, астено-3, терато-2-зооспермия.

Одной из причин плохого сперматогенеза может быть нарушение его регуляции, которое связано с гормональными расстройствами. Это так называемое **эндокринное мужское бесплодие**. Различают несколько видов эндокринного мужского бесплодия:

- гиперпролактинемия (повышенный уровень пролактина)
- гипогонадотропный гипогонадизм (когда вырабатывается мало гонадотропных гормонов – ФСГ и ЛГ)
- гиперогонадотропный гипогонадизм (когда в яичках не вырабатывается тестостерон и в результате повышается уровень гипофизарных гормонов – ФСГ и ЛГ).

Для диагностики эндокринной формы мужского бесплодия необходимо определить уровни гормонов: ФСГ, ЛГ, пролактина и тестостерона. Первые два варианта эндокринного мужского бесплодия хорошо поддаются лечению, последний – не поддается совсем.

Нередки случаи, когда в эякуляте мужчин вообще нет сперматозоидов, это так называемая **азооспермия**. Она может наблюдаться при:

- непроходимости семявыносящих протоков, например, после мужской стерилизации или воспалительного процесса
- ретроградной эякуляции, в результате которой сперма во время эякуляции попадает в мочевого пузырь
- нарушении образования сперматозоидов в эпителии канальцев.

Чем бы ни было вызвано мужское бесплодие: патологией клеток, в которых образуются сперматозоиды, или гормональными изменениями, нарушающими процесс их образования, оно всегда найдет отражение в анализе спермы. Именно в силу значительно большей простоты диагностики мужского бесплодия, по сравнению с женским, обследование бесплодной супружеской пары следует начинать с мужчины (для оценки

фертильности мужчины достаточно сделать анализ спермы; для заключения о состоянии репродуктивной функции женщины необходимо произвести болезненные и небезопасные для ее здоровья процедуры, такие как лапароскопия, гистероскопия и др.).

Следует подчеркнуть, что мужчины не реже, чем женщины, страдают бесплодием. В то же время опыт показывает, что во многих семьях женщина заведомо берет вину за бесплодный брак на себя, долгие годы обследуется, лечится и лишь затем, уступая требованию врачей, решается наекнуть мужу, что надо бы сделать спермограмму.

Важно помнить, что потенция мужчины не является показателем его фертильности, т.е. способности к деторождению. Нередко чрезвычайно слабая потенция сочетается с великолепной фертильностью спермы, и наоборот, владелец спермы без сперматозоидов может обладать высокой потенцией. Обычно именно эту категорию мужчин очень трудно заставить сдать анализ спермы, особенно при небольшом стаже бесплодного брака. Необходимо проявить твердость, подкрепленную знанием только что сказанного.

Важно также помнить, что бесплодие мужчины совершенно не исключает бесплодия его жены. В 30% бесплодных браков имеет место сочетание мужского и женского бесплодия, однако диагноз мужского бесплодия, особенно тяжелых его форм, снимает необходимость обследования женщины, так как в любом случае единственным эффективным вариантом лечения для данной пары будет ЭКО/ИКСИ.

Женское бесплодие является результатом тех или иных нарушений в организме женщины.

Причиной женского бесплодия может быть:

- эндокринный фактор
- трубный фактор
- перитонеальный фактор
- эндометриоз
- маточный фактор
- шеечный фактор
- смешанное бесплодие.

Эндокринное бесплодие является следствием поломки гормонального механизма, обеспечивающего овуляцию, в результате разрыв фолликула не происходит, яйцеклетка не выходит из яичника и не попадает ни в трубу, ни в матку – беременность невозможна. Подготовка матки к беременности осуществляется гормонами желтого тела яичника, которое образуется на месте разорвавшегося фолликула после овуляции; недостаточность желтого тела или, как говорят, недостаточность лютеиновой фазы приводит к неспособности матки обеспечить наступление и развитие беременности.

Косвенными признаками гормональных нарушений, присущих эндокринной форме бесплодия, являются: ожирение, избыточное оволосение по мужскому типу (на

лице, груди, животе, бедрах); угри на лице, спине, груди; выделение молозива или молока из молочных желез, особенно у нерожавших женщин.

Трубное бесплодие возникает при отсутствии или непроходимости обеих маточных труб: беременность невозможна, так как яйцеклетка не может попасть в полость матки. Продвижению яйцеклетки по трубе способствует множество ресничек, выстилающих трубу изнутри. В результате воспаления трубы или ее перерастяжения реснички могут атрофироваться. В этом случае труба, даже будучи анатомически проходимой, функционально неполноценна, что также является причиной трубного бесплодия.

Трубно-перитонеальная форма бесплодия имеет место, когда спаечный процесс охватывает и трубу, нарушая ее проходимость, и яичник. Препятствие для встречи яйцеклетки со сперматозоидом в этом случае находится не в самой трубе, а между яичником и трубой в виде спаек.

Маточный фактор бесплодия. Анатомические дефекты матки, врожденные или приобретенные, могут быть причиной бесплодия. К врожденным дефектам относят пороки развития (отсутствие или недоразвитие матки, ее удвоение, наличие полной или неполной перегородки полости матки и т.д.). Приобретенные дефекты чаще всего являются результатом внутриматочных вмешательств (рубцовая деформация матки, внутриматочные сращения и т.д.). Иногда так называемый «загиб» матки рассматривают как возможную причину бесплодия, однако достоверных данных за это нет. Оценить состояние полости матки и труб позволяют УЗИ, гистеросальпингография, но лучше всего – гистероскопия (рис. 12).

Смешанная форма бесплодия – у женщины наблюдается сочетание нескольких факторов, ведущих к бесплодию: например, непроходимость маточных труб, гормональные нарушения, эндометриоз.

Комбинированная форма – сочетание женского и мужского бесплодия. При этом возможны любые сочетания: трубный фактор + мужской фактор, эндокринный фактор + мужской фактор, трубный фактор + эндокринный + мужской фактор. Встречаются случаи, когда и женщина, и мужчина вполне здоровы, но беременность не наступает. Иногда это связано с их биологической или иммунологической **несовместимостью**, выявляемой при помощи специальных проб, причем некоторые из них направлены на выявление совместимости только с мужем (посткоитальный тест или проба Шуварского), другие – с мужем и донором (проба Курцрока – Миллера). Многие препараты (например, клостилбегит) искажают результаты проб на совместимость, поэтому желательно избегать их приема в цикле, когда предполагается проведение проб. В большинстве проб изучается реакция слизи, получаемой из шейки матки, со сперматозоидами, поэтому в случае отрицательного результата, т.е. если слизь «убивает» сперматозоиды, говорят о **шеечном факторе бесплодия**. Несовместимость партнеров успешно преодолевается с помощью методов искусственного оплодотворения.

Наконец, бесплодие может наблюдаться и среди совершенно здоровых и хорошо совместимых супружеских пар. Это случаи так называемого **неясного**, или **необъяснимого**, или **идиопатического**, бесплодия. Чаще всего причина его просто не может быть выявлена современными методами диагностики. Считается, что во многих случаях неясное бесплодие может быть психогенным и оно связано либо с особенностями семейных/половых отношений, либо с подсознательным (или, правильнее сказать, неосознаваемым) нежеланием женщины иметь ребенка. Консультации психолога могут быть полезны.

Могут ли быть причиной бесплодия миома матки, эндометриоз, полипы эндометрия, патология матки и др.? В какой степени беременность может сказаться на прогрессировании этих заболеваний?

Конечно, известны случаи, когда беременность наступала даже при наличии большой миомы матки. Многое зависит от места расположения миомы, ее размера и характера (одиночный узел или множественная миома матки). Следует учесть, что многие препараты, используемые для лечения бесплодия, могут стимулировать рост миоматозного узла, а также то обстоятельство, что в процессе беременности миома матки может быстро и значительно увеличиться и осложнить ее течение.

Вопрос о тактике в отношении миомы матки не так прост. Дело в том, что после ее удаления рекомендуется предохраняться от беременности в течение года. Для женщин старше 35 лет, а именно после этого возраста, чаще всего и развивается миома, длительная контрацепция сопряжена со снижением фолликулярного резерва, а значит, и с ухудшением условий для наступления спонтанной беременности и снижением эффективности лечения бесплодия.

Поэтому удаление миомы матки показано, если:

- размеры миомы более 4,5 см
- наблюдаются маточные кровотечения, приводящие к анемии
- имеет место нарушение работы соседних органов (кишечника, мочевого пузыря, мочеточника)
- отмечается быстрый рост миомы
- расположение миомы препятствует наступлению и вынашиванию беременности.

В том случае, если удаление миомы неизбежно, встает вопрос о способе вмешательства: хирургическое удаление (консервативная миомэктомия чаще всего лапароскопическим доступом) или эмболизация маточных сосудов. Наш опыт показывает предпочтительность хирургического удаления.

Эндометриоз нередко является причиной бесплодия. Поэтому во всех случаях неустановленной причины бесплодного брака рекомендуется проводить обследование, направленное на выявление и, в случае обнаружения, лечение эндометриоза. Беременность влияет на течение этого заболевания положительно.

Иные причины бесплодия. Многие эндокринные и неэндокринные заболевания могут являться причиной бесплодия: сахарный диабет, заболевания печени, почек, надпочечников, гипопифиза, щитовидной железы и других органов. Следует подчеркнуть, что при тяжелом течении некоторых заболеваний беременность категорически противопоказана. Зная это, некоторые женщины скрывают их из опасения, что им откажут в лечении бесплодия, чем создают прямую угрозу своему здоровью, а иногда и жизни. Конечно, правильнее будет во всех подобных случаях воспользоваться услугами суррогатной матери (см. ниже) или взять ребенка на воспитание.

Хотелось бы упомянуть о случаях так называемого ложного бесплодия. Перечислим наиболее распространенные его варианты:

- женщина лечится от бесплодия всеми доступными средствами, включая прием гормональных препаратов, оперативные вмешательства и т.д., но при этом из опасения внематочной беременности или по причине временного, но длительного отсутствия партнера вообще не живет половой жизнью
- женщина лечится от неясного бесплодия в течение многих лет, пока в конце концов случайно не выясняется, что она из гигиенических соображений сразу спринцует после каждого полового акта
- женщина, стремясь забеременеть «по графику», дожидается стойкого подъема ректальной температуры и лишь после этого позволяет себе близость с мужем. Эта неверная рекомендация иногда исходит от врача
- женщина стесняется обсуждать с врачом свою интимную жизнь и скрывает информацию о крайне редких половых контактах.

ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ

Оценка детородной функции мужчины и женщины

С чего начинать?

При первой встрече с бесплодной парой врач должен:

- определить причину бесплодия
- оценить вероятность естественного зачатия
- наметить тактику лечения, которая самым коротким и наименее болезненным путем приведет к наступлению беременности.

Обследование мужчины

Целесообразно начинать обследование мужа раньше или одновременно с обследованием жены.

Ниже приведена нормальная спермограмма, однако надо подчеркнуть, что индивидуальные колебания показателей фертильности спермы чрезвычайно велики, и хотя часто кажется невероятным, чтобы со столь низкими показателями спермограммы от данного мужчины наступила беременность, практика показывает, что это бывает.

Спермограмма (последние нормы ВОЗ – минимальные значения)

Объем эякулята (семенной жидкости)	более 1,5 мл
Число сперматозоидов в 1 мл	более 15 млн
Подвижных	более 40%
Прогрессивно подвижных	более 32%
Живых	более 55%
С нормальной морфологией	более 4%
Агглютинации	нет
Агрегации	нет
Лейкоцитов	не более 1 млн/мл
Эритроцитов	нет

Очень важно не делать вывод о бесплодии мужчины только по спермограмме. Необходимо минимум дважды повторить анализ спермы с соблюдением всех предварительных условий, прежде чем будет сделан такой вывод.

Предварительные условия, при которых обеспечивается информативность спермограммы:

- воздержание от половой жизни в течение 3–5 дней
- отказ в течение недели до проведения анализа от горячих ванн и тепловых процедур
- сбор эякулята в том же помещении, где находится лаборатория, поскольку охлаждение спермы ведет к искажению показателей спермограммы. Эякулят должен быть доставлен в лабораторию не позже, чем через час после его сбора.

Из нескольких спермограмм для оценки фертильности мужчины выбирается лучшая.

Если фертильность спермы снижена, встает вопрос о ее причине. Одной из частых причин является воспалительный процесс, который проявляется повышенным числом лейкоцитов в спермограмме и агрегацией сперматозоидов. Кроме того, МАР-тест позволяет исключить или подтвердить иммунологическое бесплодие.

В последние годы для установления причины снижения фертильности применяются такие методы, как ЭМИС и оценка фрагментации ДНК сперматозоидов.

ЭМИС

ЭМИС (электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов) позволяет рассмотреть и описать детали строения сперматозоидов, которые не выявляются при работе с обычным микроскопом. Большое увеличение при ЭМИС позволяет увидеть мельчайшие дефекты морфологии сперматозоидов, которые могут быть причиной нарушения фертильности. При помощи ЭМИС можно выявить сперматозоиды с патологией акросомы, отвечающей за поломку механизма оплодотворения, оценить степень зрелости сперматозоидов, а также аномалии строения шейки и жгутика, приводящие к нарушению их подвижности. Совокупность данных ЭМИС позволяет объяснить причины мужского бесплодия и неудачных попыток ЭКО/ИКСИ.

Фрагментация ДНК сперматозоидов

Нередко проблемы мужской фертильности связаны с разрывами (фрагментацией) ДНК сперматозоидов. Если больше 15% сперматозоидов имеют разрывы, это приводит к нарушению их созревания и оплодотворяющей способности, что может быть причиной бесплодия и неудачных попыток ЭКО/ИКСИ. Высокая степень фрагментации ДНК позволяет объяснить неудачные попытки ЭКО и рекомендовать лечение, направленное на уменьшение степени фрагментации и корректировку созревания сперматозоидов, а также обосновать необходимость использования ТЕСЕ или спермы донора.

Обследование женщины

Обследование женщины проводится при фертильной сперме партнера, поскольку при мужском бесплодии, за редким исключением, показано ЭКО или ЭКО/ИКСИ (см. ниже).

Оценка фертильности женщины включает:

- определение факта овуляции
- диагностику проходимости маточных труб и наличия анатомических препятствий для наступления беременности.

Оценка овуляции проводится:

- по данным ректальной температуры
- по тестам на овуляцию
- с помощью УЗИ.

Ректальная температура

Еще не так давно единственным показателем гормональной функции яичников являлась кривая ректальной температуры (РТ) за несколько менструальных циклов (рис. 11а, 11б). В настоящее время, в связи с широким распространением высокоинформативной УЗИ и возможностью определения гормонов в сыворотке крови и моче, а также с появлением тестов на овуляцию, измерение ректальной температуры утратило свое значение. Только для женщин, не имеющих доступа к современным средствам диагностики, измерение ректальной температуры остается единственным методом изучения менструальной функции.

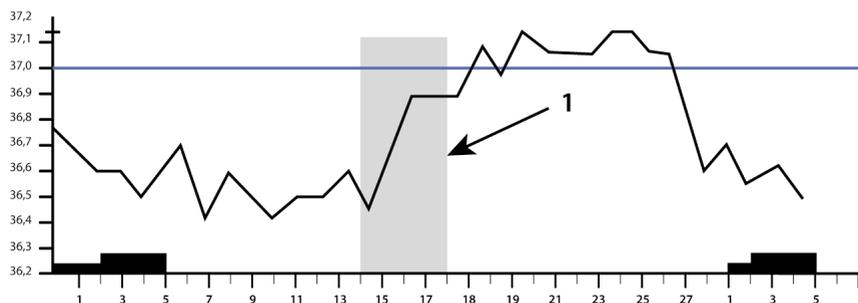


Рис. 11а. Температурная кривая при нормальном (овуляторном) менструальном цикле

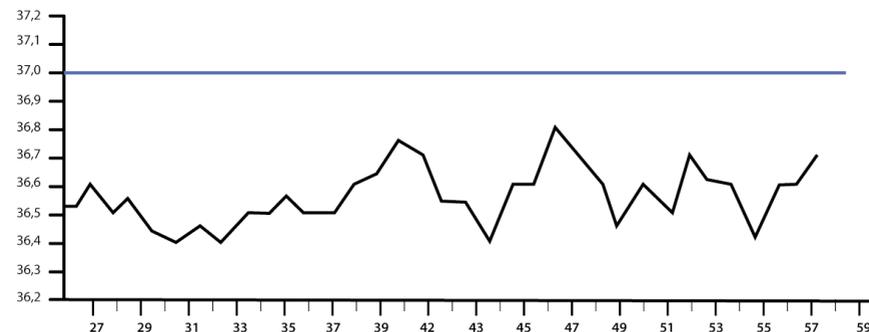


Рис. 11б. Температурная кривая при отсутствии овуляции

Следует подчеркнуть: для того чтобы РТ была информативной, измерять ее надо:

- в течение 5–7 мин
- в одно и то же время
- утром, не вставая с постели
- одним и тем же градусником
- минимум 2–3 цикла непрерывно, включая дни менструации.

Градусник вводят в прямую кишку примерно на 4–5 см.

НИКОГДА не выбрасывайте графики РТ!

Главное, что интересует врача при изучении графика – установление факта овуляции и момента, когда она происходит.

На графике условными символами желательно отмечать дни интимной близости, так как для наступления беременности необходимо, чтобы яйцеклетка встретила сперматозоиды в строго определенное время, соответствующее на графике наиболее благоприятному для зачатия периоду.

Отмечайте на графике все виды лечения, которые вы получаете по поводу бесплодия. Это очень важно, так как позволяет оценить реакцию организма на проводимое лечение.

Двухфазная температурная кривая чаще всего свидетельствует об овуляции, однофазная (или монофазная), наоборот, об отсутствии овуляции. Однако бывают и исключения.

Некоторые женщины считают, что во вторую фазу температура обязательно должна достигать 37°C. Это ошибка! Важна разница между средней температурой в первую и вторую фазы цикла, которая должна составлять не менее 0,4. Абсолютные цифры значения не имеют.

Стойкий подъем температуры наблюдается при беременности.

Еще раз подчеркнем: измерение РТ осталось в прошлом, но, поскольку врачи нередко назначают его своим пациентам, мы указали на некоторые нюансы, которые позволяют избежать ошибочного толкования и искажения результатов.

Оценка проходимости маточных труб и анатомических условий для наступления беременности

Пройодимость маточных труб является одним из обязательных условий для наступления беременности естественным путем, а также для лечения с помощью внутриматочной инсеминации.

Одним из наиболее старых методов, но до настоящего времени не утративших свое значение, является рентгеновское исследование матки и труб – гистеросальпингография.

Гистеросальпингография

В матку вводят контрастное вещество и затем делают несколько рентгеновских снимков. На рис. 12 показано, как выглядят матка и трубы на снимках у здоровых женщин и при некоторых вариантах бесплодия.

Непосредственно перед гистеросальпингографией (ГСГ) с помощью влагалищных мазков следует убедиться в отсутствии воспалительного процесса в половых путях. Несоблюдение этого условия может привести к обострению воспалительного процесса после снимков и резко ухудшить состояние труб. Если мазки неблагоприятны, надо провести лечение до исследования и добиться стойкой нормализации результатов.

Очень важно надежно предохраняться от беременности в тех случаях, когда врач настаивает на проведении исследования во второй половине менструального цикла. Известно немало случаев, когда, несмотря на многолетнюю (6–8 и более лет) историю бесплодия, именно в том цикле, когда производилась ГСГ, женщина оказывалась беременной. В итоге столь долгожданная беременность либо прерывалась самопроизвольно, либо ее приходилось прерывать по медицинским показаниям.

Предупреждение относится и к ультразвуковой ГСГ (Эхо-ГСГ, или соно-ГСГ), которой иногда пытаются заменить рентгеновскую ГСГ. Надо сказать, что Эхо-ГСГ гораздо менее информативна, чем рентгеновское исследование, поскольку оно позволяет установить, и то лишь приблизительно, факт проходимости или непроходимости маточных труб (или трубы), но не позволяет оценить состояние эндометрия и особенности анатомического строения матки и труб.

Для того чтобы исключить ошибочную интерпретацию ГСГ, связанную со спазмом труб в ответ на введение контрастного вещества, создающим ложное впечатление их непроходимости, желательно, чтобы за 30–40 минут до ГСГ пациентка приняла спазмолитик.

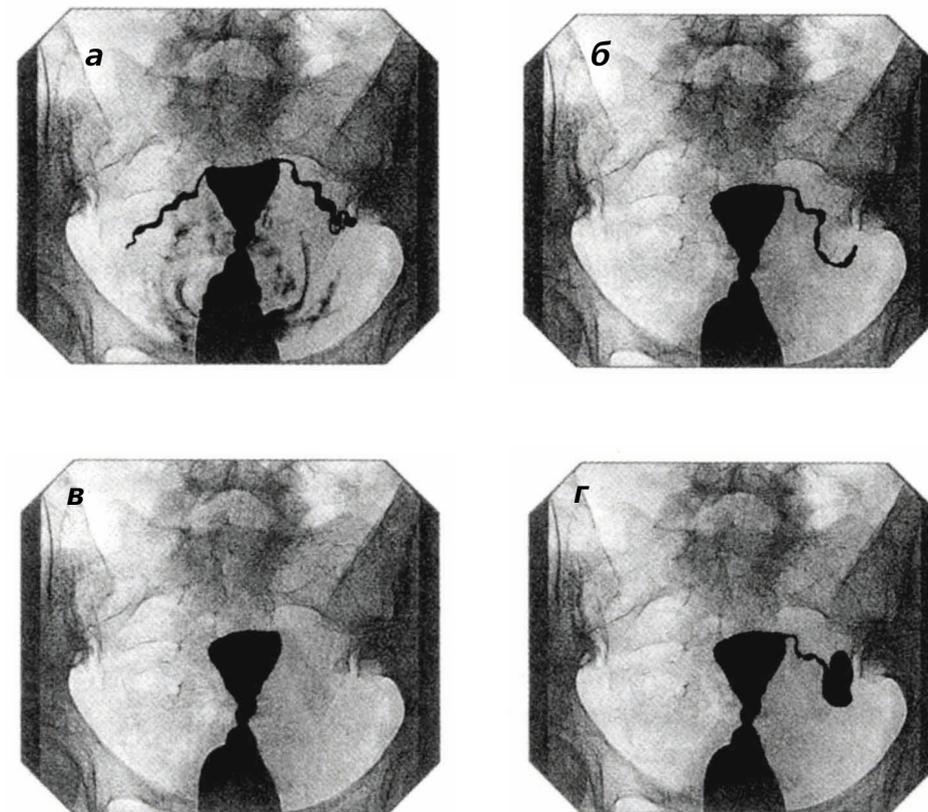


Рис. 12: а – нормальная рентгенологическая картина матки и труб; б – правая труба не проходима в истмическом отделе, левая – в ампулярном; в – обе трубы не проходимы в интерстициальных отделах; г – правая труба отсутствует, левая не проходима – сактосальпинкс (труба в виде мешка)

ГСГ желательно выполнять на фоне противовоспалительного лечения, назначаемого врачом (несколько дней до, в день исследования и несколько дней после снимка), и только при условии нормальной картины влагалищных мазков.

Как часто надо повторять снимки матки и труб?

Теоретически – после каждого серьезного обострения воспалительного процесса и каждого внутриматочного вмешательства (диагностического выскабливания, аборта и т.д.), особенно если на предшествующих рентгенограммах одна или обе трубы были полностью или хотя бы частично непроходимы, а также после окончания курса лечения, направленного на восстановление проходимости труб.

Однако на практике многократное повторение небезопасных и болезненных исследований неприемлемо, поэтому для окончательного решения вопроса о перспективах естественного зачатия вместо повторения ГСГ рекомендуют проведение диагностической лапароскопии.

Рентгеновские снимки дают хорошее представление о состоянии полости матки и труб, однако не позволяют оценить степень выраженности спаечного процесса, приведшего к их непроходимости, или установить наличие спаек вокруг яичников, очаги эндометриоза и т.д.

Во время лапароскопии можно увидеть внутренние половые органы женщины и получить исчерпывающую информацию об их состоянии. Поэтому сегодня, если есть возможность сделать лапароскопию, последняя **должна быть сделана не после, а вместо ГСГ.**

Лапароскопия и гистероскопия

Лапароскопия – процедура, во время которой в брюшную полость пациентки вводят инструмент, оснащенный оптикой. В случаях диагностической лапароскопии, когда единственной целью является установление причины бесплодия, достаточно одного маленького разреза (5–7 мм) в области пупка или несколько ниже и в стороне от него.

В тех случаях, когда помимо диагностических целей ставится задача хирургического вмешательства на трубах или яичниках, делается 1–2 дополнительных разреза по 5–7 мм, как правило, справа и слева внизу живота. В этом случае лапароскопия становится *оперативной*.

И диагностическая, и оперативная лапароскопия могут быть выполнены не у всех пациентов. Основным противопоказанием к ней является массивный спаечный процесс в брюшной полости, связанный с полостными операциями, которым пациентка подверглась в прошлом, например по поводу перитонита, кишечной непроходимости и т.д. В этом случае велик риск повреждения кишки с тяжелыми последствиями для больной.

Еще одним серьезным противопоказанием к лапароскопии является выраженное нарушение сердечной деятельности, так как эта операция производится в положении Тренделенбурга (голова находится ниже ног), наполнение брюшной полости газом в таком положении может вызвать декомпенсацию сердечной деятельности. Диагностическая лапароскопия может быть выполнена как под общим, так и под местным обезболиванием, оперативная выполняется под наркозом.

В последнее время врачи все чаще лапароскопию совмещают с гистероскопией, во время которой оценивают состояние полости матки и при необходимости удаляют все патологические находки: полипы, миому, синехии и т.д. Гистероскопия – наиболее информативный и надежный метод диагностики состояния полости матки. Сегодня широко распространена так называемая «офисная гистероскопия», которая может выполняться амбулаторно, без обезболивания. При обнаружении в полости матки полипов, синехий можно сразу перейти к оперативной лапароскопии или назначить ее уже в условиях стационара. В частности, показанием к гистероскопии являются две и более неудачные попытки ЭКО.

Таким образом, на сегодняшний день принята следующая тактика для оценки состояния матки и труб: **не более одного рентгеновского снимка (ГСГ), затем лапароскопия; либо сразу же лапароскопия вместе с гистероскопией. Никаких повторных ГСГ и лапароскопий.**

Ультразвуковое исследование

В последние годы в гинекологии в целом и при лечении бесплодия, в частности, широкое распространение получило **ультразвуковое исследование органов малого таза**, которое дает уникальную возможность увидеть матку, трубы, яичники и любые патологические образования (опухоли, кисты и т.д.). Ценность этого вида исследования состоит в том, что оно совершенно безболезненно и неинвазивно, т.е. не сопряжено с введением каких-либо инструментов или применением каких-либо препаратов, и благодаря этому абсолютно безопасно.

В настоящее время в гинекологии практикуются два вида УЗИ: через переднюю брюшную стенку (абдоминальное УЗИ) и через влагалище. Первое, хотя и сопряжено с дискомфортом, связанным с необходимостью тугого наполнения мочевого пузыря, дает хорошую обзорную картину органов малого таза. Второе (влагалищное УЗИ) позволяет в деталях рассмотреть их структуру без предварительной подготовки (рис. 13). Обычно при первом УЗИ делают абдоминальное, и влагалищное исследования, в последующем – только влагалищное, если нет специальных показаний к абдоминальному УЗИ.

Очень важно не терять данные УЗИ, даже если во время них не выявлено никакой патологии.

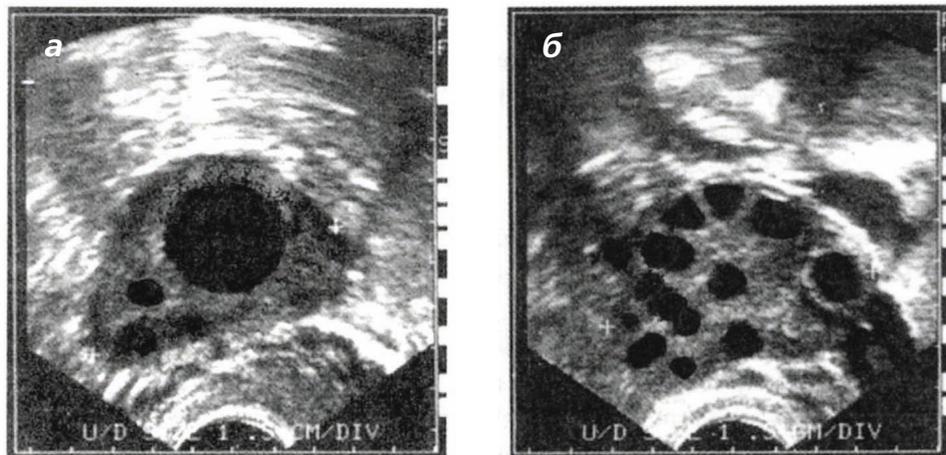


Рис. 13: а – ультразвуковая картина нормального яичника, зрелый фолликул;
б – ультразвуковая картина поликистозного яичника

Как часто нужно и можно делать УЗИ?

В практике последних лет УЗИ женщине делают практически при каждом визите к гинекологу, особенно если причина этих визитов – бесплодие. Если при первом осмотре выявляется патология или, наоборот, констатируется ее отсутствие, то последующие исследования позволяют определить, есть ли у пациентки овуляция и когда она происходит, т.е. определить оптимальный момент для зачатия или проведения внутриматочной инсеминации и других процедур. Оценивают также толщину эндометрия, его готовность к имплантации эмбриона. УЗИ при этом приходится делать иногда через день и даже каждый день 2–4 раза, причем как в естественном цикле, так и при проведении стимуляции яичников. Такие многократные исследования получили название **УЗИ-мониторинга**, а измерение фолликулов изо дня в день – **фолликулометрией**. Нередко женщины нервничают из-за столь частых и многочисленных УЗИ, опасаясь, что это вредит их здоровью, но для подобных опасений нет оснований.

Иногда женщина, приходя к новому врачу, уклоняется от предлагаемого УЗИ, считая, что пакки выложенных ею предыдущих УЗИ достаточно для оценки ее состояния. Это неверно. Следует понимать, что изменения в состоянии яичников и матки происходят буквально каждый день параллельно с изменением уровней гормонов, поэтому врачу важно увидеть, что происходит с пациенткой именно в момент консультации. Кроме того, цели УЗИ у разных врачей могут быть различны: один смотрит патологию/норму, другой оце-

нивает фолликулярный резерв, третий определяет оптимальное время для проведения процедуры и т.д.

Наиболее частой патологической находкой при проведении УЗИ являются функциональные кисты яичников, т.е. кисты, которые то появляются, то исчезают. Чтобы убедиться в том, что это именно функциональная киста, а не иное образование яичника, например, опухоль, также приходится несколько раз повторять УЗИ. Еще раз подчеркнем: на сегодня не существует данных об отрицательном влиянии ультразвука на организм человека, а информация, получаемая с его помощью, бесценна.

Еще одно предназначение УЗИ – оценка фолликулярного резерва, которая необходима для выбора протокола стимуляции яичников (см. рис. 15).

Таким образом, для первичной оценки детородной функции супружеской пары необходимы: спермограмма, снимки матки и труб или выписка после лапароскопии, результаты тестов на совместимость, УЗИ органов малого таза. Из них только спермограмма и УЗИ обязательны, поскольку если спермограмма очень плохая, беременность возможна только путем ЭКО/ИКСИ.

Если у женщины в прошлом были какие-либо операции, необходимо предоставить врачу все выписки и гистологические заключения.

Дополнительные обследования: рентгенографию черепа, определение содержания гормонов в сыворотке крови и/или моче и др. – производят для уточнения формы бесплодия и решения вопроса о тактике ведения бесплодной супружеской пары, либо при подозрении на эндокринные нарушения или наличие у больной новообразований.

Очень важно, чтобы обследование по поводу бесплодия было **минимальным и достаточным**, т.е. не включало ничего лишнего. В связи с вышесказанным, особое место занимает вопрос об обследовании на инфекции.

Инфекции и бесплодие

Инфекция – это микроорганизмы: микробы, вирусы, грибки, хламидии и т.д. Сами по себе они не опасны – миллиарды микроорганизмов живут на каждом сантиметре поверхности тела и слизистых человека, а часто и в его крови. Это так называемое «носительство инфекции», которое является нормой и не требует лечения. При некоторых обстоятельствах (переохлаждение, ослабление организма и др.) инфекция может вызвать заболевание, и тогда она становится опасной.

Нужно ли каждой бесплодной супружеской паре проводить обследование на так называемые генитальные инфекции? Нет. Такое обследование показано только в том случае, если есть признаки активной инфекции: воспаление, видимым проявлением которого являются обильные и/или окрашенные выделения, часто с запахом, зуд, раздражение в области наружных половых органов, высыпания в виде пузырьков и т.д.

Однако даже при отсутствии таких проявлений каждая пациентка должна сдать мазки на степень чистоты, которые отражают активность воспалительного процесса в половых органах. Мазки берут из шейки матки, влагалища и мочеиспускательного канала. В мазках смотрят наличие микроорганизмов и количество лейкоцитов. Повышенное количество лейкоцитов является показанием к противовоспалительному лечению. Иногда оно само по себе приводит к наступлению беременности, но чаще оно необходимо для безопасного проведения диагностических и лечебных процедур.

Что касается специфических инфекций, таких как хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, вирус герпеса, гарднереллы и т.д., надо помнить: **пока никто не доказал их связь с бесплодием, результатами его лечения, частотой невынашивания и состоянием новорожденных**. Поэтому не стоит, как это часто бывает, тратить месяцы и годы на бесконечные анализы и лечение при отсутствии показаний, т.е. признаков заболевания. Еще раз подчеркнем: необходимо и достаточно сдать мазки на степень чистоты и, если они свидетельствуют о воспалении, то пройти лечение у квалифицированного специалиста. Только в том случае, если воспалительный процесс не поддается антибактериальной терапии, проведенной дважды, имеет смысл искать специфические возбудители. К сожалению, репродуктологам приходится считаться с тем, что при неудаче лечения – ненаступлении беременности, а тем более при выкидыше, наши коллеги часто «объясняют» пациентам, что их «не дообследовали и не подготовили к ЭКО и беременности», т.е. не сделали весь спектр исследований на перечисленные инфекции. Такие же «объяснения» пациенты в изобилии находят в общедоступном сегодня Интернете. Женщинам трудно отличить, где излагаемая позиция продиктована заинтересованностью в многочисленных дорогостоящих исследованиях, а где она соответствует действительности. Но распространенность подобных «объяснений»-обвинений так велика, что репродуктологи, страхуя себя от них, вынуждены назначать многие исследования только затем, чтобы потом не оправдываться в том, почему они не были сделаны.

У мужчины показателем воспалительного процесса является повышенное содержание лейкоцитов в эякуляте, по поводу которого он должен пройти противовоспалительное лечение. Обследование на «специфические» инфекции – лишняя и дорогостоящая процедура, к которой следует прибегать при отсутствии эффекта от стандартной противовоспалительной терапии. К мужчинам в полной мере относится все, что было сказано выше про инфекции у женщин. Следует упомянуть, что у многих мужчин применение антибактериальной терапии (антибиотиков) приводит к временному (на несколько месяцев) ухудшению показателей спермограммы. Это не повод отказываться от лечения, если оно необходимо, а попытка предупредить возможную панику.

Перед лечением оба супруга должны сдать анализ крови на сифилис, СПИД и гепатиты В и С. Это необходимо, для того чтобы предотвратить передачу данной инфекции персоналу, другим пациентам и, самое главное, будущему ребенку.

Гормоны и бесплодие

В последнее время приходится сталкиваться с тем, что в процессе обследования пациентов с бесплодием врачи назначают определение всего спектра гормонов, которые может осилить лаборатория. В этом нет ни малейшего смысла. Внимательный осмотр и беседа с пациентом позволяют врачу установить необходимость или желательность определения в лучшем случае двух-трех гормонов, чаще одного, а еще чаще – ни одного. Правда состоит в том, что пациенты с большим доверием относятся к врачу, который назначает лишние анализы, чем к тому, кто это не делает. Пациент расценивает отсутствие таких назначений как недостаточную компетентность или безответственность врача. Все с точностью до наоборот. Но врачу легче не спорить с пациентом, не объяснять ему бесполезность этих исследований и не оправдываться в случае отсутствия или потери беременности, а назначить пациенту любое количество исследований. Еще раз подчеркну, что «правильный» врач назначает только те анализы, которые показаны конкретному больному.

Другие исследования при диагностике причин бесплодия

Кратко перечислим некоторые очень популярные в народе (в Интернете) исследования:

- иммунологические (всевозможные показатели иммунитета)
- гемостазиологические
- генетические (самый раскрученный – HLA-совместимость)
- тесты на анти-ХГ
- другие.

Так же как для инфекций, здесь справедливо утверждение, что не доказана связь показателей перечисленных тестов с бесплодием, результатами его лечения, частотой невынашивания и состоянием новорожденных. И так же, как для инфекций, следует подчеркнуть, что нередко сами пациенты вынуждают врачей назначать им эти исследования.

ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ

Среди методов лечения бесплодия можно условно выделить те, что направлены на восстановление способности пары к естественному зачатию, и те, что используют технику искусственного оплодотворения, или так называемые вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

К первым относятся лечение хронического воспаления придатков матки, хирургическое и нехирургическое восстановление проходимости маточных труб, коррекция эндокринных расстройств и нарушенного сперматогенеза. Ко вторым – внутриматочная инсеминация спермой мужа или донора и ВРТ.

Очень важно знать эффективность методов лечения бесплодия, для того чтобы добиться наступления беременности самым быстрым и экономичным способом.

Лечение трубного бесплодия

До недавнего времени лечение трубного бесплодия исчерпывалось бесконечным повторением трудоемких для врача и утомительных для больных физиотерапевтических процедур и курсов **гидротубаций** в сочетании с противовоспалительной терапией. Эффективность данного вида лечения в отношении восстановления проходимости труб чрезвычайно низка, а последствия в виде перерастяжения ампулярных отделов труб и потери их функциональной способности достаточно серьезны, поскольку определяют бесперспективность попыток последующего хирургического лечения.

Последнее также не оправдало возлагаемых на него ожиданий. Так, было показано, что при непроходимости ампулярных отделов маточных труб, вызванной наружными спайками, частота наступления беременности после **реконструктивно-пластических операций** составляет 5–20% (в зависимости от квалификации хирурга и степени выраженности спаечного процесса).

При непроходимости маточных труб в истмических отделах, связанной с внутренним адгезивным (слипчивым) процессом, частота наступления беременности после тех же операций составляет всего 0–5%. Эти операции, выполняемые путем чревосечения, достаточно травматичны и сопряжены с определенным риском для больной. Поэтому в последние годы наблюдается тенденция к замене больших полостных операций на малые, лапароскопические, т.е. выполняемые во время оперативной лапароскопии.

Женщинам с сопутствующими эндокринными нарушениями, которым предстоит лечение бесплодия путем пластической операции на маточных трубах, необходима предварительная гормональная коррекция, поскольку эффект подобной операции и последующего восстановительного лечения нестойкий, связан с риском повторного

воспаления и рецидива непроходимости труб. В этой ситуации терять время на нормализацию гормональных нарушений после операции нецелесообразно.

Особую проблему представляет лечение бесплодия у женщин после операций на маточных трубах, например по поводу внематочной беременности, гнойного процесса и т.д. Известно немного случаев наступления беременности после попыток реконструкции труб во время операции по поводу трубной беременности. В огромном большинстве случаев без ЭКО такие женщины обречены на бездетность.

Оперативная лапароскопия

Наиболее распространенными гинекологическими операциями, выполнение которых сегодня возможно лапароскопическим доступом, являются рассечение спаек с целью восстановления проходимости маточных труб, удаление кист яичников и миоматозных узлов, прижигание очагов эндометриоза, каутеризация (прижигание) поликистозных яичников, удаление маточной трубы при внематочной беременности, удаление матки и т.д.

Основным преимуществом оперативной лапароскопии перед большими полостными операциями является значительно меньший риск как в отношении здоровья больной, так и в отношении рецидива спаечного процесса, а также быстрота возвращения больной к активной жизни – уже на следующий после лапароскопии день она может быть выписана из стационара или может быть начато восстановительное лечение. Эффективность лечения бесплодия после таких операций невелика. Очень часто и очень быстро наступает рецидив спаечного процесса, поэтому приступать к попыткам зачатия рекомендуется уже в следующем цикле. Считается, если беременность не наступает в течение полугода после оперативной лапароскопии, супругам следует не тратить время – нужно приступить к лечению методом ЭКО.

Безусловно, неоправданны попытки восстановления проходимости труб у женщин после 38 лет. В этом возрасте неразумно терять даже полгода, чтобы убедиться в чрезвычайно низкой эффективности данного метода лечения.

Лечение эндокринного бесплодия

В редких случаях **эндокринное бесплодие** поддается лечению травами, иглами и другими нетрадиционными методами. Однако в большинстве случаев такие подходы неэффективны, и, не возражая в принципе против попытки их попробовать, мы бы хотели предостеречь от излишней эйфории и неоправданно длительного их применения. Как правило, это потеря времени, в случае бесплодного брака весьма драгоценного и ограниченного.

В тех случаях, когда причиной эндокринных нарушений является **ожирение**, связанное с переизбытком или неправильным питанием, хороший результат может дать снижение массы тела путем соблюдения диеты и увеличения физических нагрузок. Похудение во многих случаях является желательным, а иногда и необходимым компонен-

том комплексного лечения эндокринного бесплодия в сочетании с гормонотерапией и лечебной физкультурой, а иногда и само по себе. Поразительный эффект для нормализации менструальной функции дает обычная ходьба в течение 1–2 часов в день. В последнее время появилось много публикаций об успешном лечении как ожирения, так и сопутствующих ему нарушений менструального цикла при помощи **метформина**.

Не так редки случаи гормональных расстройств и бесплодия, связанные **с резким и/или чрезмерным похуданием** женщин, стремившихся к некоему эстетическому идеалу. Важно знать, что нормальная менструальная функция устанавливается только при определенной (пороговой) массе тела, генетически predeterminedенной у каждой женщины. Снижение массы тела ниже данного порога вызывает прекращение менструаций, а восстановление ее до исходного порогового уровня, напротив, приводит к восстановлению менструального цикла. Однако в некоторых случаях истощение так сильно, что требуются очень большие усилия, в том числе длительное гормональное лечение, чтобы вернуть менструальную функцию.

Большинство случаев эндокринного бесплодия требует **гормонального лечения**. Бывает два диаметрально противоположных, но одинаково неверных взгляда на этот вид лечения.

Первый взгляд или, правильнее сказать, подход можно мягко назвать легкомысленным, поскольку при нем гормональные препараты принимаются не по назначению врача, а по собственному усмотрению, как правило, на основании советов подруг, где-то слышавших, что они кому-то помогли.

Очень важно отдавать себе отчет в том, что гормоны – это не витамины, хотя неконтролируемый прием последних тоже может нанести существенный вред организму.

Гормоны – это препараты, действие которых часто зависит не только от вида, но и от доз, и от схем их применения. Будучи принятыми не по показаниям, они могут вызвать значительную, а иногда и непоправимую поломку эндокринных механизмов, с которой потом не справится ни один врач.

Второй, противоположный, подход – это страх перед гормональным лечением, уверенность в том, что все гормоны губительны, ведут к непомерному ожирению и оволосению с последующим превращением женщины в мужчину. Крайняя позиция – «лучше смерть, чем гормоны!».

Это абсолютно ошибочное представление о действии гормональных препаратов родилось из-за чисто механического переноса на гормональные средства, применяемые в гинекологии, бытового представления о побочных действиях совершенно иных гормональных препаратов, используемых при иных, негинекологических заболеваниях.

Такая позиция даже в случаях, когда врачу удается уговорить пациентку принимать препараты, обрекает лечение на неудачу, так как психологическое противодействие, ожидание кошмарных последствий являются мощным тормозом лечебному эффекту.

Важно знать, что принятые по показаниям гормональные препараты не только не вредны и не вызывают косметические дефекты, а, наоборот, чрезвычайно эффективны и способствуют улучшению внешнего вида пациентов.

Из всего вышесказанного ясно, что главное условие благоприятного и эффективного действия гормональных препаратов – это их прием по назначению квалифицированного врача.

Считается, что при правильном лечении у 70–80% женщин с эндокринной формой бесплодия удается добиться наступления беременности (при условии проходимости труб и удовлетворительного качества спермы у их мужей).

Синдром поликистозных яичников

О синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) говорят, в том случае, если у женщины имеется характерное сочетание нескольких симптомов: отсутствие овуляции, нарушение менструального цикла, ожирение, угри, избыточное оволосение (гирсутизм) и множество кист, которые можно увидеть во время УЗИ (рис. 13) или при гистологическом исследовании яичников. Необязательно у одной женщины должны быть все эти симптомы. Но три симптома: отсутствие овуляции, бесплодие и УЗИ-признаки множества фолликулов, – обязательны. Если нет хотя бы одного из этих трех симптомов, нет и СПКЯ. Надо запомнить, что поликистозные яичники (ПКЯ) – термин, который отражает только строение яичников, избыток фолликулов, состояние, которое не является патологией и не нуждается в лечении. Правильное название этого состояния – мультифолликулярные яичники

Не все больные с СПКЯ поддаются консервативному лечению. В этих случаях прибегают к оперативному вмешательству. До недавнего времени самым распространенным видом хирургического лечения СПКЯ являлась их клиновидная резекция. После этой операции у 60–70% больных восстанавливается овуляторный менструальный цикл, однако частота наступления беременности значительно ниже – только 20–40%. Это связано с тем, что у многих женщин после операции образуются спайки, нарушающие проходимость маточных труб, т.е. эндокринная форма бесплодия переходит в трубно-перитонеальную. И еще одно осложнение возможно после таких операций – истощение фолликулярного резерва, преждевременный климакс.

Сегодня хирурги почти полностью отказались от этой операции, вместо нее выполняется оперативная лапароскопия. Среди множества вариантов лапароскопических операций наиболее эффективной как в отношении восстановления менструальной функции, так и в отношении наступления беременности **является лапароскопическая термокаутеризация яичников**. Частота наступления беременности после ее применения достигает 45–65%.

Если консервативными и/или оперативными методами добиться наступления беременности у пациенток с СПКЯ не удастся, прибегают к ЭКО.

Надо запомнить следующее:

- у женщин с СПКЯ риск развития синдрома гиперстимуляции яичников значительно повышен, и поэтому стимуляцию яичников надо проводить с особой осторожностью малыми дозами препаратов
- если женщине предстоит ЭКО по другим показаниям (например, мужской фактор), то предварительно операцию по поводу СПКЯ делать не надо.

Часто больных, страдающих СПКЯ, волнует не столько бесплодие, сколько косметические дефекты, присущие данному заболеванию: гирсутизм, угри, ожирение. Следует отметить, что ни консервативное, ни оперативное лечение не ведет к уменьшению чрезмерного оволосения, однако может остановить его прогрессирование. Угри во многих случаях исчезают после установления нормального менструального цикла, с ожирением удается справиться, как правило, только в результате специальных и длительных усилий: диеты, физической нагрузки и т.д.

Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия часто является причиной бесплодия и у женщин, и у мужчин. Она связана с повышенным содержанием в крови гормона – пролактина – и проявляется в виде выделений из молочных желез молозива или молока, а также (у женщин) в различных вариантах расстройства менструальной функции – от легкой дисфункции до полного прекращения менструаций. У мужчин гиперпролактинемия приводит к нарушению сперматогенеза, снижению потенции, гинекомастии (увеличению грудных желез), выделению из сосков молока или молозива. Надо помнить, что высокое содержание пролактина иногда является проявлением опухоли гипофиза или других отделов головного мозга и указывает на необходимость хирургического или лучевого лечения. Компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) являются высокоинформативными диагностическими методами, позволяющими выявлять самые маленькие опухоли мозга.

Значительно чаще повышенное содержание пролактина является следствием приема различных препаратов (успокоительных, снотворных, гормональных и др.), а также длительного голодания (например, с целью похудения), хронических стрессов и многих других обстоятельств. Бесплодие, связанное с гиперпролактинемией, достаточно легко поддается лечению. Именно поэтому так важно своевременно ее выявить. В течение многих лет практически единственным препаратом, применяемым при этом диагнозе, был парлодел (5-эргобромкриптин), но в последние годы его вытесняют другие препараты, например, достинекс (каберголин), обладающий большей эффектив-

ностью, менее выраженным побочным действием, лучшей переносимостью и большим удобством в применении.

Нередко пациентов ставит в тупик макропролактин, который сегодня определяют наряду с обычным пролактином. Макропролактин является неактивным гормоном, поэтому увеличение его концентрации клинического значения не имеет. Для пациентов важно знать, что сочетание повышенного уровня пролактина с вышеперечисленными симптомами, независимо от уровня макропролактина, является показанием к приему **достинекса**.

Еще один вопрос часто задают пациенты: нужно ли и можно ли принимать достинекс во время беременности. Это зависит от причины гиперпролактинемии. Если причина в наличии у пациентки микро- или макроаденомы гипофиза, то прием препаратов, подавляющих продукцию пролактина во время беременности, обязателен. При функциональной гиперпролактинемии во время беременности эти препараты не нужны, но отменять их нужно очень постепенно.

Гиперпролактинемия у мужчин диагностируют и лечат точно так же, как у женщин, т.е. назначая препараты, подавляющие выработку пролактина, чаще всего достинекс.

Нарушение функции щитовидной железы

Часто причиной бесплодия является нарушение функции щитовидной железы, без ярких клинических его проявлений. Такие признаки, как приступы сердцебиения, ощущение перебоев в области сердца, слабость, потливость, бессонница, повышенная нервозность, плаксивость или, наоборот, апатия, вялость, беспричинное увеличение или, наоборот, снижение массы тела, чувство жара или зябкость, запоры или поносы и т.д., должны навести на подозрение о нарушении функции щитовидной железы, которое нередко лежит в основе эндокринного бесплодия. Лечение, направленное на нормализацию функции щитовидной железы, часто ведет к наступлению беременности. Однако прием некоторых препаратов может отрицательно сказаться на здоровье будущего ребенка. Поэтому следует с большим вниманием отнестись к требованию врача надежно предохраняться от беременности во время лечения.

Ранний климакс, преждевременное истощение яичников

Наиболее трудным, но небезнадёжным является лечение бесплодия, связанного с преждевременным истощением функции яичников. В редких случаях беременность наступает самостоятельно или после гормонального лечения. В настоящее время наиболее перспективным можно считать лечение этой формы бесплодия путем ЭКО с использованием донорских яйцеклеток или эмбрионов.

Эндометриоз

Считается, что начальный эндометриоз (1–2-й степени) не приводит к бесплодию. В тех случаях, когда причиной бесплодия становится спаечный процесс, вызванный распространенным эндометриозом, прибегают к оперативному лечению с иссечением спаек с одновременным или последующим назначением препаратов, подавляющих функцию гипофиза и яичников (агонисты гонадропин-рилизинг-гормона – ГнРГ). Хорошие результаты получены при лечении этой формы бесплодия методом ЭКО.

Лечение мужского бесплодия

Лечение мужского бесплодия находится в компетенции урологов-андрологов. Иногда достаточно простого противовоспалительного лечения, чтобы показатели спермограммы значительно улучшились. Гормональное лечение некоторых эндокринных форм мужского бесплодия весьма эффективно. Наконец в небольшом числе случаев успех может принести хирургическое лечение. Чаще всего показанием к нему является варикозное расширение вен яичка (варикоцеле). Считается, что улучшения спермограммы и наступления беременности после этой операции можно ожидать в том случае, если она выполнена у больного не старше 25 лет. Выполненная после 25 лет операция скорее всего не только не даст эффекта, но и может привести к ухудшению показателей спермограммы.

Следует отметить, что в последние годы наблюдается крен в сторону гипердиагностики мужского бесплодия. Жены очень активно выявляют бесплодие у своих мужей. Заметив малейшие отклонения в показателях спермограммы, они начинают лечить своего милого до посинения, заставляя его многократно сдавать спермограмму, и проходить множество ненужных анализов, и выполнять бессмысленные манипуляции. Нередко для лечения мужчины нет причин, и следовало бы направить усилия на выявление патологии и лечение его жены. Но если спермограмма действительно плохая, то надо помнить о том, что эффективность лечения мужского бесплодия весьма невысока: вероятность наступления беременности 5–8% – в течение всей жизни! Поэтому, если беременность при плохой спермограмме не наступила в течение года лечения (после достижения возраста

жены 35 лет в течение полугода), супругам следует ориентироваться на искусственное оплодотворение, вид которого будет определен врачом. Самым эффективным методом лечения мужского бесплодия является ЭКО, особенно в сочетании с ИКСИ.

Несовместимость супружеской пары

Преодоление несовместимости супружеской пары достигается использованием методов искусственного оплодотворения. При проходимых трубах делается внутриматочная инсеминация (см. ниже), в остальных случаях – ЭКО.

Лечение неясного бесплодия

Лечение этой формы бесплодия представляет собой серьезную проблему. Причем те причины, которые работают против наступления беременности, могут работать и против ее вынашивания.

Иногда эффективной оказывается стимуляция яичников даже при сохранении у женщины собственной овуляции. Происходит это благодаря тому, что ежемесячно у женщины созревает несколько фолликулов, что повышает вероятность зачатия. Чаще приходится прибегать к методам искусственного оплодотворения, причем наиболее результативным из них оказывается опять-таки ЭКО.

О противовоспалительном лечении

Несколько слов следует сказать о **противовоспалительном** лечении. Как правило, трубно-перитонеальное бесплодие является следствием хронического воспалительного процесса в малом тазу, возникшего в результате банальной или специфической (гонорея, туберкулез) инфекции, нередко как осложнение аборта.

Когда скоро спаечный процесс уже есть, попытки с ним бороться, увы, не очень эффективны. Однако нередко хроническое воспаление протекает на фоне сохраненной проходимости маточных труб, и тогда минимальное противовоспалительное лечение может привести к наступлению беременности. Стандартный мазок достаточно хорошо отражает остроту воспалительного процесса и должен быть сделан каждой пациентке (см. выше).

Чаще всего **противовоспалительное лечение не есть лечение бесплодия, но оно необходимо во всех случаях, когда женщине предстоит лечебные или диагностические внутриматочные вмешательства**: снимок матки и труб, лапароскопия с введением в матку красящего вещества, внутриматочная инсеминация, ЭКО и т.д. Проводится такое лечение с целью профилактики воспалительного процесса или его рецидива.

Эффективность лечения бесплодия

Данные об эффективности рутинного лечения женского и мужского бесплодия представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Частота наступления беременности при использовании рутинных методов лечения женского бесплодия при фертильной сперме партнера

Вид лечения	Частота наступления беременности, %			
	трубы проходимы, спайки в малом тазу	трубы не проходимы или отсутствуют	эндометриоз	неясное бесплодие
Медикаментозное физиотерапевтическое, санаторно-курортное и т.д.	13–17	0	10–15	до 20
Микрохирургические операции на маточных трубах	0–20	0–5	15–20	

Таблица 2. Частота наступления беременности при использовании разных методов лечения мужского бесплодия при подтвержденной фертильности женщины

Вид лечения	Частота наступления беременности, %			
	умеренная форма мужского бесплодия	тяжелая форма мужского бесплодия	отсутствие сперматозоидов в эякуляте	эндокринное бесплодие
Медикаментозное, физиотерапевтическое, санаторно-курортное и т.д.	5–8	0–1	0	30–40
Микрохирургические операции	5–7	0–1	После восстановления проходимости семявыносящих протоков 5–15	

Следует подчеркнуть, что приведенная эффективность лечения бесплодия охватывает весь репродуктивный период жизни человека. Иными словами, это шанс пары вообще иметь детей.

МЕТОДЫ ИСКУССТВЕННОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Недостаточная эффективность методов, направленных на восстановление способности к естественному зачатию, стимулировала развитие **методов искусственного оплодотворения**.

Последние годы отмечены стремительным ростом как числа самих методов искусственного оплодотворения, так и масштаба их применения. Остановимся вкратце на возможностях и эффективности каждого из этих методов, а также на показаниях к их использованию.

Внутриматочная инсеминация спермой мужа или донора

Внутриматочная инсеминация спермой мужа (ИСМ) проводится в тех случаях, когда женщина полностью здорова и маточные трубы проходимы, а у мужа имеется умеренное снижение оплодотворяющей способности спермы, т.е. показатели ее таковы, что после некоторых манипуляций она становится достаточной, чтобы после введения непосредственно в матку оплодотворить яйцеклетку.

Кроме того, ИСМ делают и при нормальных показателях спермы, если установлена несовместимость супружеской пары, связанная с отрицательным действием шейной слизи на сперматозоиды.

Таким образом, показания к инсеминации спермой мужа следующие:

- умеренное мужское бесплодие
- неясное бесплодие
- биологическая и иммунологическая несовместимость (наличие антиспермальных антител, отрицательные МАР-тест и пробы на совместимость).

В тех случаях, когда сперма мужа совсем плоха или барьер несовместимости преодолеть не удается, с согласия обоих супругов прибегают к ВРТ или **оплодотворению спермой донора (ИСД)**.

Техника ИСМ и ИСД – одинакова: в день овуляции, устанавливаемый по данным УЗИ, в матку женщины вводят предварительно обработанную сперму. Иногда попытку выполняют 2–3 раза в течение одного цикла. Результаты значительно улучшаются, если женщина получает препараты, стимулирующие рост нескольких фолликулов (кломифен, гонадотропины). К сожалению, при этом также возрастает вероятность многоплодной беременности, которая чревата серьезными акушерскими осложнениями. Поэтому, если до инсеминации врач видит, что яичники ответили на стимуляцию ростом более 3 фолликулов, он может предложить снизить риск многоплодия, плавно перейдя к ЭКО. Перенос в матку 1–2 эмбрионов и замораживание остальных позволит избежать многоплодия и сохранить в резерве эмбрионы. Если женщина не готова к ЭКО, с целью профилактики многоплодия можно убрать лишние фолликулы, оставив для инсеминации не более трех. По сумме четырех попыток частота наступления беременности составляет при ИСМ 20–25%, при ИСД – до 45%. Больше четырех попыток делать нецелесообразно.

ЭКО

ЭКО – это экстракорпоральное оплодотворение яйцеклетки, другими словами, оплодотворение яйцеклетки вне организма женщины с последующим переносом эмбрионов в матку матери.

Детей, родившихся благодаря применению этого метода, в обиходе называют «пробирочными», так как оплодотворение яйцеклетки и первые этапы развития эмбриона при ЭКО происходят в условиях лаборатории, «в пробирке».

ЭКО состоит из следующих этапов:



Рис. 14. Схема ЭКО

1. **Стимуляция яичников** – назначение препаратов, стимулирующих рост нескольких фолликулов.
2. **Ультразвуковой и гормональный мониторинг** – оценка ответа яичников на применение препаратов при помощи серии ультразвуковых и гормональных исследований и расчет момента, когда надо выполнить пункцию фолликулов и получить яйцеклетки. Во многих центрах ЭКО проводится только УЗИ-мониторинг.
3. **Пункция** фолликулов, аспирация (отсасывание) из них фолликулярной жидкости, извлечение из нее яйцеклеток, перенос их в чашку Петри со специальной питательной средой.
4. **Получение и подготовка сперматозоидов.**
5. **Инсеминация яйцеклеток – добавление** сперматозоидов к **яйцеклеткам** и культивирование их в инкубаторе в течение 48–72 ч.
6. **Перенос эмбрионов** в матку матери.
7. **Поддержка имплантации и ранних этапов развития эмбрионов:** назначение препаратов, подготавливающих эндометрию к имплантации эмбрионов.
8. **Диагностика беременности.**
9. **Ведение беременности и родов.**

Таким образом, ЭКО представляет собой сложный многоступенчатый процесс. Он требует назначения различных препаратов и многократной оценки состояния женщины в течение цикла, в котором проводится процедура ЭКО.

Отбор для лечения методом ЭКО

Отбор пациентов для ЭКО сводится к определению показаний и противопоказаний к ЭКО.

Показания к ЭКО

Показаниями к ЭКО являются все виды бесплодия, лечение которых в течение года не привело к наступлению беременности.

Противопоказания к ЭКО

Противопоказания к ЭКО те же, что и противопоказания к беременности:

- онкологические заболевания
- активный специфический воспалительный процесс (все гепатиты, туберкулез, сифилис и др.)
- тиреотоксикоз
- наличие узловых образований в щитовидной железе
- наличие узловых образований в молочных железах
- любая патология, при которой противопоказана беременность.

В результате обследования (см. стр. 44) выясняется, какой вариант ЭКО приведет к наступлению беременности у данной женщины с наибольшей вероятностью и какой вариант стимуляции яичников является для нее оптимальным: в естественном цикле, т.е. без стимуляции, или с применением препаратов, стимулирующих яичники. Тогда же определяется, какой протокол стимуляции предпочтителен для данной пациентки.

ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОВ К ЭКО*

Обследование мужчины

- Спермограмма.
- Анализ крови на СПИД, гепатит В и С.
- Анализ крови на сифилис.
- Анализ крови на антигены вируса простого герпеса типов 1 и 2.
- Микроскопическое исследование уретрального отделяемого: трихомониаз (посев), уреаплазмоз, микоплазмоз, хламидиоз; вирус простого герпеса типов 1 и 2, цитомегаловирус.

Обследование женщины

- Анализ крови на гормоны: ФСГ, ЛГ, пролактин, тестостерон, ТТГ, Т4 свободный, ДГЭА–сульфат, 17-ОН, АМГ.
- Анализ крови на СПИД, гепатит В и С.
- Анализ крови на сифилис.
- Мазок из цервикального канала и влагалища.
- Микроскопическое исследование отделяемого из уретры на гонококк.
- Мазки на инфекции: хламидии, цитомегаловирус микоплазма (*Mycoplasma genitalium* ПЦР), герпес, ВПЧ, уреаплазма (*Ureaplasma urealyticum*), микоплазма (*Mycoplasma hominis*) (посев).
- Цитологическое исследование шейки матки.
- Анализ крови клинический.
- Анализ крови биохимический: креатинин, билирубин, общий белок, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, глюкоза.
- Группа крови, резус-фактор.
- Анализ крови на антигены вируса простого герпеса типов 1 и 2.
- Анализ крови на антитела IgG и IgM к краснухе, токсоплазме, цитомегаловирусу.
- Гемостазиограмма.
- Общий анализ мочи.
- ЭКГ.
- Флюорография.
- Заключение терапевта об отсутствии противопоказаний к беременности и ЭКО.
- Консультация и заключение маммолога об отсутствии противопоказаний к беременности и ЭКО.
- УЗИ молочных желез.
- Маммография (женщинам старше 35 лет).

* Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2013 г.

Для окончательного решения вопроса о возможности проведения ЭКО и особенностях подготовки к этой процедуре каждой конкретной пациентки необходимо провести УЗИ органов малого таза.

Задачи УЗИ:

1. Исключить наличие опухолей женской репродуктивной системы, которые являются противопоказанием к ЭКО.
2. Выявить патологию матки:
 - миому матки
 - пороки развития (внутриматочную перегородку, двурогую матку, полное удвоение матки)
 - синехии
 - полипы эндометрия
 - гиперплазию эндометрия
 - аденомиоз
 - наличие жидкости в полости матки.
3. Выявить патологию яичников:
 - кисты
 - эндометриомы
 - опухоли и опухолевидные образования в яичниках.
4. Оценить фолликулярный резерв, на основании которого можно прогнозировать ответ яичников на стимуляцию и выбрать оптимальный протокол стимуляции.
5. Оценить анатомические особенности и патологию шеечного канала для прогноза трудностей при переносе эмбрионов в полость матки.
6. Оценить анатомическое положение яичников, что позволяет прогнозировать трудный доступ при пункции яичников.
7. Выявить патологию труб: наличие гидросальпинксов ставит вопрос о предварительном удалении трубы или труб.

Тактика в отношении выявленной патологии

Миома матки

- Подслизистая (субмукозная) миома, которая деформирует полость матки: удаление перед ЭКО; ЭКО через 6 месяцев после операции.
- Расположение миоматозного узла в толще матки, размер более 4,5 см: удаление перед ЭКО; ЭКО через 6–12 месяцев после операции.
- Подбрюшинное расположение миомы (субсерозная миома): ЭКО без предварительного удаления миомы.

Пороки развития

- Внутриматочная перегородка: удаление перед ЭКО.
- Двурогая матка: оценка слизистой (эндометрия) в каждом роге и пробный перенос до начала цикла ЭКО для понимания того, в какой рог лучше переносить эмбрионы.
- Полное удвоение матки: пробный перенос до начала цикла ЭКО для понимания того, в какую матку лучше переносить эмбрионы.

Синехии: гистероскопия и разрушение синехий до начала цикла ЭКО с последующим циклическим назначением эстрогенов и гестагенов; ЭКО как можно быстрее.

Полипы, гиперплазия эндометрия: гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание до начала цикла ЭКО.

Аденомиоз: ЭКО без предварительной подготовки.

Наличие жидкости в полости матки чаще всего связано с наличием гидросальпинксов: лапароскопическое удаление маточной трубы или труб; ЭКО через 3–4 месяца после операции.

Кисты яичников: непосредственно перед ЭКО в течение 1–3 циклов назначение контрацептивов, при отсутствии эффекта – лапароскопия и удаление кист. ЭКО через 3–4 мес после операции.

Эндометриоидные кисты яичников (эндометриомы):

- Впервые диагностированные: перед началом ЭКО лапароскопия, удаление кист с последующим гистологическим исследованием.
 - Рецидив: ЭКО без предварительной подготовки.
- ЭКО проводится через 3–4 месяца после операции. В течение этого времени возможен прием агонистов ГнРГ (депо формы); ЭКО через месяц после последней инъекции.

Гидросальпинксы:

- Удаление трубы или труб. ЭКО через 3 месяца после операции.
- Если на фоне стимуляции яичников перед переносом эмбрионов в эндометрии появилась жидкость, эмбрионы заморозить, трубу или трубы удалить, переносить эмбрионы в последующих циклах.

После подготовки женщины, которая позволяет обеспечить оптимальные условия для успешного ЭКО, приступают к этапу стимуляции яичников.

ПРОЦЕДУРА ЭКО**Стимуляция яичников****ЭКО в естественном цикле или ЭКО без стимуляции яичников**

Некоторым женщинам стимуляция яичников категорически противопоказана, например, при злокачественных опухолях в прошлом, или при тиреотоксикозе и др. заболеваниях. Есть категория женщин, которая не отвечает на стимуляцию яичников – в естественном и в стимулированном цикле у них созревает один фолликул. Наконец, есть женщины, которые не хотят подвергать себя гормональной стимуляции, особенно когда причиной бесплодного брака является мужской фактор. Для всех этих женщин возможно проведение ЭКО без стимуляции яичников, или, как говорят, ЭКО в естественном цикле. Эффективность ЭКО в естественном цикле очень невелика – около 10% в расчете на начатый цикл. Это означает, что может понадобиться 10 попыток ЭКО, прежде чем наступит беременность.

ЭКО со стимуляцией яичников

В естественном цикле у женщины созревает всего один фолликул. Стимуляция позволяет получить и оплодотворить несколько яйцеклеток, в результате получить несколько эмбрионов, выбрать из них наиболее качественные для переноса в матку, а оставшиеся заморозить.

Хотим еще раз подчеркнуть, что опасение истощения яичников в результате стимуляции совершенно необоснованно (см. рис. 8).

Оценка фолликулярного резерва

Существует несколько вариантов (протоколов) стимуляции яичников. Выбор оптимального протокола зависит от фолликулярного резерва.

На практике удобно использовать следующий подход (рис. 15).

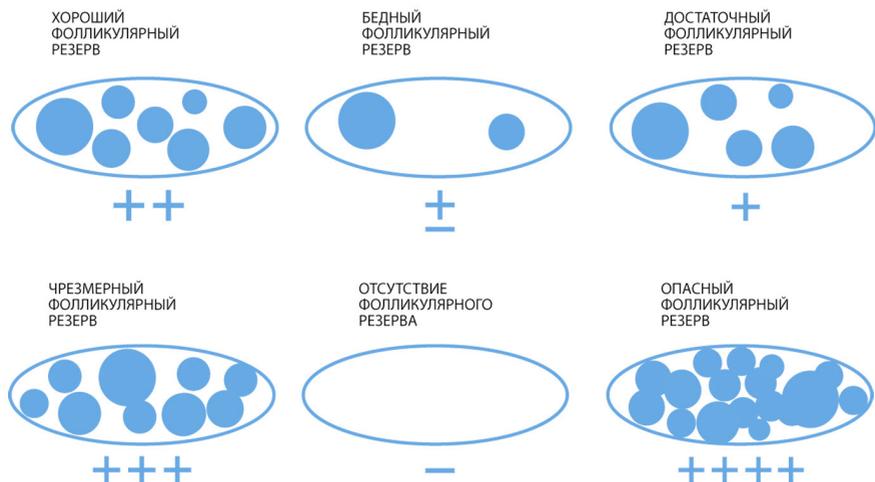


Рис. 15. (++) хороший фолликулярный резерв, идеальный для проведения индукции суперовуляции средней интенсивности; (+) достаточный фолликулярный резерв, риск синдрома гиперстимуляции минимальный; (++++) очень активные яичники, риск тяжелого синдрома гиперстимуляции достаточно велик; очень осторожная стимуляция; (+++++) чрезвычайно активные, опасные яичники, так как очень велик риск тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников; требует выбора очень мягкого, щадящего протокола стимуляции; (-) отсутствие фолликулярного резерва, стимуляция бесполезна. Промежуточные состояния оцениваются как (±)

Фолликулярный резерв оценивают по данным УЗИ и концентрации АМГ (антимюллера гормона) в сыворотке крови.

АМГ считается самым точным показателем активности яичников. Его уровень не зависит от дня цикла. $АМГ < 1,0$ говорит о сниженном фолликулярном резерве.

$АМГ > 10$ наблюдается при поликистозных и мультифолликулярных яичниках и говорит о высоком риске СГЯ.

Наиболее распространены длинный и короткий протокол. Длинным считается протокол, который начинают во вторую фазу цикла за неделю до менструации, с 21-го дня, короткий протокол начинают с первых дней цикла. **Длинный протокол** с агонистами ГнРГ и мочевыми или рекомбинантными (синтетическими) гонадотропинами считается наиболее эффективным, но при этом риск синдрома гиперстимуляции яичников самый высокий. **Короткий протокол** с агонистами ГнРГ и гонадотропинами, а также

протокол с антагонистами ГнРГ и гонадотропинами применяют в основном при чрезмерном, опасном и скудном фолликулярном резерве.

Агонисты и антагонисты ГнРГ применяют с целью предотвратить преждевременный разрыв фолликулов и потерю яйцеклеток при стимуляции. Использование этих препаратов позволяет дорастивать фолликулы до нужного размера (18–20 мм), не опасаясь овуляции. Если их не вводить, яйцеклетки теряются примерно у 30% пациентов, или врач вынужден делать пункцию раньше времени, что приводит к получению незрелых, неспособных к оплодотворению яйцеклеток.

Агонисты ГнРГ используют также вместо хорионического гонадотропина (ХГ) в качестве триггера у пациенток с избыточным фолликулярным резервом, чтобы избежать синдрома гиперстимуляции яичников. В этих случаях яйцеклетки оплодотворяют, эмбрионы замораживают и переносят в последующие менструальные циклы.

Гонадотропины представляют собой стимуляторы яичников. Подробнее о них читайте в следующей главе.

При выборе протокола и препаратов врач ориентируется на возраст пациентки, фолликулярный резерв, опыт предыдущих протоколов ЭКО. При достаточном и хорошем фолликулярном резерве применяют протоколы с агонистами аГнРГ. При избыточном резерве – с антагонистами. В целом надо подчеркнуть, что для каждой пациентки протокол стимуляции подбирается строго индивидуально.

Минимальная стимуляция

Встречаются пациентки, которым полная стимуляция не показана или даже противопоказана. Например, при бедном или, наоборот, избыточном фолликулярном резерве. В этом случае рекомендуют так называемую «минимальную» или «мягкую» стимуляцию. По существу это та же стимуляция яичников, только очень малыми дозами препаратов. В последнее время, в связи с тенденцией переносить небольшое количество эмбрионов во избежание многоплодных беременностей, минимальная стимуляция проводится всё шире.

Бедный ответ

Самой сложной проблемой стимуляции является «бедный ответ» – очень малое число фолликулов и, соответственно, получаемых ооцитов, несмотря на большие дозы гонадотропинов. Существует множество протоколов, включая двойные стимуляции, комбинации всевозможных препаратов, однако, похвастаться успехами здесь не получается. Нередко врачи совсем отказываются от стимуляции яичников и идут по пути замораживания/накопления эмбрионов.

Японский протокол или стимуляция кломифеном

Называется так потому, что был предложен японскими специалистами.

Надо сказать, что кломифен использовался на заре процедуры ЭКО с достаточно низкими результатами, что объясняется отрицательным действием кломифена на эндометрий. В настоящее время полученные в результате стимуляции кломифеном ооциты оплодотворяют и эмбрионы замораживают. После того как отрицательное действие кломифена заканчивается (через 2–3 цикла), замороженные эмбрионы оттаивают и переносят женщине. Частота наступления беременности в японском протоколе около 25–30%.

О препаратах, используемых при стимуляции яичников

Именно с их помощью добиваются роста нескольких/многих фолликулов в одном менструальном цикле, что позволяет получить несколько/много яйцеклеток, как следствие, несколько/много эмбрионов и тем самым резко повысить вероятность наступления беременности.

Гонадотропины используют двух типов: мочевые и рекомбинантные. У нас в стране используются препараты, получаемые из мочи женщин климактерического возраста, Мерионал и Менопур. Широкое применение получили синтетические (рекомбинантные) аналоги гонадотропинов: **ФСГ (Гонал-Ф, Пурегон) и ЛГ (Люверис), а также комбинированный препарат ФСГ и ЛГ (Перговерис).**

При лечении и женского, и мужского бесплодия, в том числе методом ЭКО, очень широко применяют хорионический гонадотропин (ЧХГ). Его используют в качестве триггера для завершения стимуляции яичников, через 34–36 часов после введения которого выполняют пункцию фолликулов. Если триггер почему-либо не введен или между его введением и пункцией яичников прошло слишком мало времени, яйцеклетки получены не будут, а женщине будет ошибочно поставлен синдром пустого фолликула.

Кроме того, препараты ЧХГ используют для поддержания имплантации, функции желтого тела и беременности ранних сроков. Наиболее широко известны препараты **Хорагон, Прегнил, Овитрель.**

Наконец, следует упомянуть еще один класс препаратов, которые применяют при лечении бесплодия методом ЭКО – **агонисты гонадотропин релизинг гормона (аГнРГ)**, в частности, **Декапептил, Диферелин и антагонисты ГнРГ**, например, цетротид, оргалутран. Агонисты и антагонисты ГнРГ позволяют не допустить преждевременную овуляцию и в сочетании с гонадотропинами дают возможность полностью взять под контроль рост и созревание фолликулов и яйцеклеток.

Пациенты часто задаются вопросом, насколько безвредны все перечисленные препараты? Мы уже отмечали, что, назначенные по показаниям, они приносят только пользу. Но для каждого из них существуют и свои противопоказания, которые всегда указаны в описании к препарату и хорошо известны врачу.

Противопоказанием к применению гонадотропинов являются опухоли яичников, молочных желез, щитовидной железы. Поэтому перед началом лечения следует убедиться в отсутствии упомянутой патологии. Женщины обязательно должны сами сказать врачу о наличии у них любой патологии, о которой они знают, ни в коем случае ничего не скрывать, а еще лучше перед началом лечения бесплодия обратиться к специалисту соответствующего профиля (маммологу, эндокринологу).

Миллионы женщин длительно и в больших дозах получали гонадотропины в процессе лечения бесплодия, однако до сего дня нельзя с уверенностью утверждать ни то, что они вредны, ни то, что они абсолютно безвредны. Видимо, пройдет еще не один десяток лет, пока этот вопрос окончательно не прояснится.

Еще один вопрос часто задают женщины: не вызовет ли применение гонадотропинов истощение фолликулярного аппарата яичников и преждевременный климакс? Многолетний опыт применения гонадотропинов показал, что этого опасаться не следует (см. рис. 7, 8).

Мониторинг ответа яичников на стимуляцию

В процессе стимуляции несколько раз делают УЗИ малого таза, во время которого отслеживают реакцию яичников на вводимые препараты. Эта процедура называется ультразвуковым мониторингом. Мониторинг позволяет скорректировать дозу препаратов и рассчитать момент пункции фолликулов и получения яйцеклеток.

Пункция фолликулов

Проводится через влагалище, под ультразвуковым контролем, как правило, при внутривенном обезболивании (рис. 16). В некоторых центрах обезбоживание не делают. На влагалищный УЗИ-датчик надевают насадку, через которую проводят иглу, соединенную с пробиркой или шприцем. Иглу вводят сначала в боковой свод и далее в яичник под контролем УЗИ. Эта процедура называется пункцией яичника. Яичниковые фолликулы пунктируют один за другим, фолликулярную жидкость аспирируют (отсасывают) с помощью шприца или специального отсоса. Сразу после получения фолликулярную жидкость передают эмбриологу, который находит яйцеклетку (ооцит), переносит ее в чашку Петри с питательной средой и ставит в инкубатор. С этого момента начинается этап культивирования.

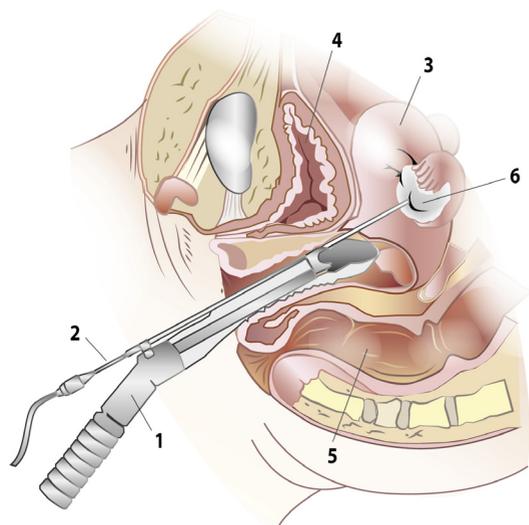


Рис. 16. Пункция яичников:
1 – ультразвуковой датчик,
2 – игла, 3 – матка, 4 – моче-
вой пузырь, 5 – прямая кишка,
6 – яичник

Инсеминация ооцитов

Через несколько часов после пункции эмбриолог добавляет к ооцитам подготовленные сперматозоиды из расчета 50 000 тысяч на один ооцит. Если сперматозоидов мало, или они малоподвижны, выполняют процедуру ИКСИ (см. ниже). После добавления спермы или ИКСИ ооциты возвращают в инкубатор, где происходит их окончательное созревание, слияние со сперматозоидами (оплодотворение) и начинается развитие эмбрионов.

Этот важнейший эмбриологический этап ЭКО происходит в инкубаторе в специальных условиях (температура 37 °С, влажность 97–99%, содержание CO₂ в воздухе 5–6% в течение 72–144 часов). Продолжительность культивирования зависит от качества эмбрионов. Оптимально культивировать эмбрионы до стадии бластоцисты, т.е. до 5–6-го дня после пункции.

Считается, что от качества выполнения эмбриологического этапа в значительной степени зависит наступит беременность, или нет. И, конечно, на результат влияет техника переноса эмбрионов в матку.



Рис. 17. Рабочее место врача-эмбриолога

Перенос эмбрионов

Как правило, перенос эмбрионов (рис. 18) обезболивания не требует, хотя у некоторых женщин перенос может быть очень трудным и продолжительным. В настоящее время принято переносить молодым женщинам 1–2 эмбриона, а женщинам старше 38 лет – не более 2–3 эмбрионов. Это связано с необходимостью избежать наступления многоплодных беременностей. Оставшиеся после переноса эмбрионы замораживают и хранят для последующего использования. Вопрос о необходимости соблюдать постельный режим в течение 2–3 часов после переноса остается открытым. Мы рекомендуем полупостельный режим в течение первых 2–3 дней и щадящий режим в течение 3–4 дней после переноса: отсутствие бытовых нагрузок, половой покой и т.д.

Имеет значение стадия развития, на которой переносят эмбрионы. Установлено, что больше всего шансов на имплантацию у эмбрионов на стадии бластоцисты, т.е. на 5-й день развития. Однако далеко не все эмбрионы доживают до этой стадии. И точно предсказать нельзя, какие из эмбрионов способны развиваться до бластоцисты, а какие нет.

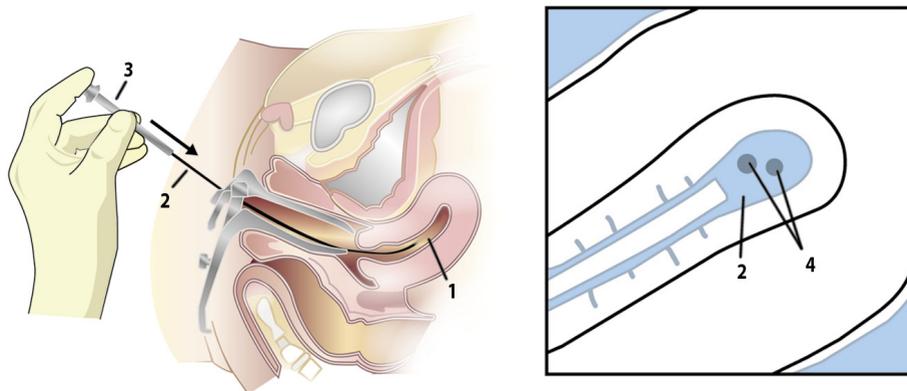


Рис. 18. Перенос эмбрионов: 1 – полость матки, 2 – катетер, 3 – шприц, 4 – эмбрионы

Когда и сколько эмбрионов переносить?

Вопрос связан с тем, что эмбрионы обладают разной способностью к имплантации, которую не всегда можно оценить по их морфологии. Практика показывает, что иногда идеально красивый эмбрион 2-го дня развития вдруг останавливается на 3-й день, а менее красивый прекрасно доживает до 5-го дня.

Предположим, что на 3-й день после пункции есть несколько эмбрионов, из которых надо перенести один-два, а остальные заморозить. Идеально было бы оставить эмбрионы расти дальше. Тогда более слабые остановились бы или отстали в развитии, а более сильные продолжили бы свое развитие до бластоцисты. Эмбриологам известно, что к 5-му дню из 5 эмбрионов, которые на 3-й день выглядели одинаково, доживают до бластоцисты всего два-три. Это значит, если выбрать для переноса на 3-й день один эмбрион из пяти наугад, можно перенести самый плохой, нежизнеспособный, который не приживется. В настоящее время принята такая тактика: если эмбрионов 3-го дня больше пяти, их оставляют расти дальше, потому что шанс того, что хотя бы один эмбрион дорастет до бластоцисты, достаточно велик. К 5-му дню доживут не все эмбрионы, но те, что доживут, будут самыми жизнеспособными и дадут самую высокую частоту наступления беременности. Если к 3-му дню меньше 5 эмбрионов, из них выбирают 1–2 лучших для переноса, остальные замораживают, либо на 3-й день, либо на 5-й, если они нормально развиваются и доживают до 5-го дня.

Комбинированный перенос эмбрионов

В нашей клинике применяют так называемый комбинированный перенос эмбрионов, когда одновременно переносят размороженный и свежий эмбрион, полученный в результате ЭКО в естественном цикле. Частота наступления беременности после такого переноса составляет 62%. Такой перенос особенно показан женщинам, у которых заморожены один-два эмбриона.

Вспомогательный хэтчинг

Хэтчинг означает вылупление эмбриона из блестящей оболочки. У некоторых женщин, чаще у немолодых, после размораживания оболочка эмбриона может быть очень плотной и тогда применяют вспомогательный хэтчинг – в ней искусственно создают отверстия, чем облегчают процесс вылупления эмбриона. Хэтчинг также используют при биопсии полярных телец и эмбрионов при проведении преимплантационной генетической диагностики. Чаще всего делают лазерный хэтчинг.

Поддержка имплантации эмбрионов

Назначение некоторых препаратов позволяет добиться более высокой частоты наступления беременности. Как правило, это прогестерон или его аналоги (**утрожестан, крайнон** и др.). Чаще всего их назначают на следующий день после пункции яичников и продолжают до 8–12 недель. При недостаточной толщине эндометрия (менее 9 мм ко дню введения ХГ) рекомендуется еще до пункции добавить препараты эстрогенов и продолжать их прием после переноса эмбрионов. Очень важно до проведения теста на беременность, а в случае положительного результата и после него, **не прекращать прием препаратов, направленных на ее поддержание**. Резкая отмена препаратов может привести к прерыванию беременности. Тест на беременность следует выполнять на 12–14-й день после переноса эмбрионов.

Насколько важны другие препараты, часто назначаемые в некоторых клиниках после переноса эмбрионов: курантил, актовегин, фраксипарин или клексан, витамины и др.? Их полезность не доказана, а назначение происходит по принципу «хуже не будет». Мы предпочитаем минимум назначений препаратов с доказанной эффективностью: всем женщинам рекомендуем фолиевую кислоту для профилактики пороков развития у детей, и некоторым женщинам при нарушении в системе свертывания крови назначаем аспирин или низкомолекулярные гепарины.

ВАРИАНТЫ ЭКО

Как было сказано выше, **метод ЭКО изначально был предложен и применялся** у больных с трубной формой бесплодия, причем у тех из них, у кого беременность была абсолютно исключена из-за отсутствия или непроходимости маточных труб, т.е. **у женщин, обреченных на бездетность**. Однако со временем результаты его оказались столь впечатляющими, что появилась и укоренилась тенденция использовать ЭКО практически при всех формах бесплодия, а именно: при бесплодии, обусловленном мужским фактором, эндометриозом, неясной форме и даже у женщин с нефункционирующими яичниками или при отсутствии матки или яичников.

Методы, разработанные для лечения всех форм бесплодия на основе классического ЭКО, получили название вспомогательных репродуктивных технологий – **ВРТ**. К ним сегодня относят:

ЭКО/ИКСИ.

ЭКО/ИКСИ с использованием замороженных:

- спермы
- ооцитов
- эмбрионов.

ЭКО/ИКСИ с использованием донорских:

- спермы
- ооцитов
- эмбрионов.

Программу суррогатного материнства.

Преимплантационную диагностику:

- наследственных болезней
- хромосомных аномалий.

ЭКО/ИКСИ

Для того чтобы произошло оплодотворение яйцеклетки методом ЭКО, необходимо к каждой яйцеклетке добавить 30–50 тысяч активно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов. Такое количество сперматозоидов далеко не всегда можно получить из эякулята мужчины, что сильно снижает эффективность ЭКО при лечении крайне тяжелых форм мужского бесплодия. Решением проблемы оказалась процедура ИКСИ (ICSI) – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку, которая начала использоваться в практике ЭКО около 15 лет назад и быстро доказала свою эффективность.

Показаниями к ИКСИ являются:

1. Тяжелое мужское бесплодие
2. Получение у женщины небольшого количества яйцеклеток, что обычно бывает при скудном фолликулярном резерве или при проведении ЭКО в естественных циклах, при наличии единственной яйцеклетки
3. Использование сперматозоидов, полученных из яичка или его придатка (ТЕЗЕ или ТЕЗА, см. ниже)
4. Отсутствие оплодотворения в предшествующих попытках ЭКО
5. Наличие антиспермальных антител
6. Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД)

Техника выполнения ИКСИ

ИКСИ представляет микроманипуляцию, которую выполняют через несколько часов после получения яйцеклеток. Яйцеклетку удерживают при помощи «присоски», сперматозоид обездвигивают, «ломают» ему хвост и впрыскивают при помощи острой пипетки внутрь яйцеклетки. Все дальнейшие процессы (оплодотворение, дробление эмбриона) после ИКСИ протекают точно так же, как после ЭКО. Частота оплодотворения после ИКСИ даже выше, чем после ЭКО, так как результат не зависит от «желания» сперматозоида «добровольно» проникнуть в яйцеклетку. Кроме того, при ИКСИ значительно ниже частота образования эмбрионов с неправильным числом хромосом.

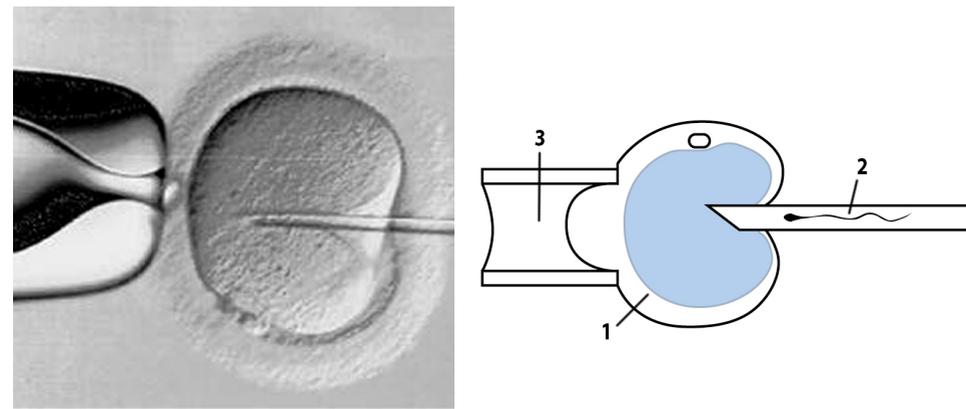


Рис. 19. Фотография процедуры ИКСИ. Схема выполнения ИКСИ: 1 – яйцеклетка, 2 – обездвигиванный сперматозоид, 3 – присоска

Эффективность ИКСИ при лечении самых тяжелых форм мужского бесплодия настолько высока, что позволяет практически отказаться от использования донорской спермы. Частота наступления беременности после ИКСИ не уступает таковой после обычного ЭКО и составляет в среднем 40–50%. Беременность возможна даже в тех случаях, когда в эякуляте мужчины вообще нет сперматозоидов. В этих случаях их получают из яичек или их придатков путем биопсии или тонкоигольной пункции. Процедура получила название **ТЕСЕ** или ТЕСА. Результаты ИКСИ после получения сперматозоидов из яичка (**ТЕЗЕ**) не уступают результатам ИКСИ со сперматозоидами из эякулята.

В некоторых клиниках до 80% циклов ВРТ выполняют путем ИКСИ. В очень многих клиниках делят число полученных яйцеклеток пополам или в другой пропорции, часть яйцеклеток подвергают ЭКО, а другую часть – ИКСИ.

Есть все основания ожидать, что и дальше этот метод будет все активнее использоваться в клиниках ВРТ, и не исключено, что совсем вытеснит из практики стандартное ЭКО.

ИКСИ и здоровье детей

В настоящее время накоплено достаточно много статистических данных, которые доказывают безопасность ИКСИ. В мире уже насчитывается около 1 млн детей, родившихся благодаря применению этого метода. По состоянию здоровья и другим показателям они ничем не отличаются от обычных детей.

ИМСИ

Одной из практических проблем при проведении ИКСИ является выбор сперматозоида для введения в ооцит. Методом, который призван решить эту проблему, стал ИМСИ (IMSI); это один из методов исследования сперматозоидов, который стал возможен благодаря комбинации оптического и цифрового увеличения, что позволяет увеличить изображение сперматозоида в 6000 раз. Метод позволяет в деталях оценивать сперматозоиды и выбирать морфологически идеальные для последующего ИКСИ.

При оценке сперматозоида придают значение изменению формы и размеров его головки и наличию в ней больших вакуолей (полостей). ИМСИ позволяет выбрать сперматозоиды, лучшие по морфологическим показателям, однако этот процесс может занять несколько часов. Длительность ИМСИ создает риск для жизнеспособности и целостности ДНК сперматозоидов в несколько раз больший, чем при выполнении обычной ИКСИ, что в итоге отрицательно сказывается на способности сперматозоидов к оплодотворению.

Ожидалось, что метод ИМСИ позволит решить проблему неудовлетворительных результатов ЭКО/ИКСИ при тяжелом мужском бесплодии, связанном с большим количеством в эякуляте сперматозоидов с плохой морфологией. Действительно было

показано, что при тяжелых нарушениях морфологии сперматозоидов и при их получении хирургическим путем (ТЕЗЕ) ИМСИ позволяет повысить частоту наступления беременности на 5%. Однако при иных нарушениях сперматогенеза или сравнительно нормальных показателях спермограммы ИМСИ перед ИКСИ существенных преимуществ не имеет.

Следует отметить, что клинически значимые показатели морфологии (большие вакуоли, изменение формы головки, отсутствие акросомы) различимы и при стандартном ИКСИ при использовании объективов с увеличением 40х, поэтому более детальное описание строения сперматозоида пока имеет скорее научную, нежели практическую ценность.

ПИКСИ

ПИКСИ (PICSI) – это также метод отбора сперматозоидов, наиболее перспективных для оплодотворения. Качественные зрелые сперматозоиды имеют рецепторы к основному компоненту оболочки яйцеклетки – гиалуроновой кислоте. Для отбора сперматозоидов, несущих такие рецепторы, применяют специальные чашки, дно которых покрыто гиалуроновой кислотой. Зрелые сперматозоиды связываются с дном чашки, а незрелые остаются подвижными. Связанные сперматозоиды отбирают для ИКСИ.

Показаниями к ПИКСИ являются плохое оплодотворение в предшествующих попытках ЭКО/ИКСИ и наличие большого числа незрелых форм сперматозоидов. Существуют исследования, подтверждающие эффективность и безопасность данного метода, однако он приводит к значительному удлинению времени подготовки к ИКСИ и увеличению числа манипуляций со сперматозоидами. Это может негативно сказаться на исходе всей процедуры ЭКО, несмотря на некоторые преимущества ПИКСИ, которые пока остаются скорее теоретическими.

ТЕСЕ и ТЕСА

Означают извлечение сперматозоидов из яичка путем ножевой (ТЕСЕ) или пункционной (ТЕСА) биопсии яичка. Показанием к этому способу получения сперматозоидов является их отсутствие в эякуляте по причине непроходимости семявыносящих протоков. Есть мнение, что при высокой степени фрагментации ДНК сперматозоидов и при наличии единичных сперматозоидов в эякуляте имеет смысл попытаться получить их из яичка.

Вариантом ТЕСЕ является микро-ТЕСЕ, когда биопсию выполняют под микроскопом, что позволяет брать ткань не наугад, а только в тех случаях, когда в ней обнаруживают сперматозоиды.

Выполнять процедуру ТЕСЕ можно под местным обезболиванием. Оплодотворение осуществляется методом ИКСИ. Частота наступления беременности после этого составляет 30–37%.

ЭКО/ИКСИ с использованием замороженной спермы, яйцеклеток, эмбрионов

Возможности лечения бесплодия существенно расширились благодаря разработанной технике **замораживания сперматозоидов, яйцеклеток и эмбрионов**, что сделало процедуру ЭКО значительно более гибкой. Доказано, что замораживание с последующим оттаиванием не снижает фертильную способность спермы и жизнеспособность эмбрионов, вероятность наступления беременности после их применения остается достаточно высокой, а на родившихся детей никакого отрицательного влияния эти процессы не оказывают.

В каких же случаях может понадобиться замороженный зародышевый материал? Например, женщину путем интенсивной медикаментозной подготовки подвели к моменту пункции и получению яйцеклеток, а ее мужа внезапно отправили в длительную командировку, от которой нельзя, да и нежелательно отказаться. В таком случае использование замороженной спермы позволяет провести процедуру ЭКО и в отсутствие мужа. Другой случай: у мужа неважные показатели спермограммы, однако замораживание и последующее соединение нескольких порций спермы позволяют набрать минимальное количество сперматозоидов, необходимое для ЭКО или даже для внутриматочной инсеминации.

Замораживание является чрезвычайно ценным подспорьем при создании банка донорской спермы и яйцеклеток: во-первых, дает возможность использовать их в любое время и в любом месте, а во-вторых, позволяет осуществлять двойной контроль доноров в отношении зараженности их спермы вирусом СПИДа, что практически исключает опасность инфицирования и женщины, и плода.

Замороженные эмбрионы могут быть использованы в циклах, последующих за неудачной попыткой ЭКО: повторный перенос замороженных/оттаявших эмбрионов в любом последующем цикле позволяет избежать повторной стимуляции и пункции. Замороженные эмбрионы могут быть использованы и в случае удачного исхода попытки ЭКО, если пара через несколько лет захочет еще одного, а может быть, и не одного ребенка. В этом случае также не понадобятся повторные стимуляция и пункция.

Особую ценность представляет возможность замораживания эмбрионов у женщин, которым по тем или иным показаниям нежелателен или противопоказан перенос эмбрионов в свежем цикле ЭКО/ИКСИ. Это так называемый отложенный перенос эмбрионов, к которому достаточно много показаний:

- высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), поскольку именно при беременности СГЯ может протекать очень тяжело, создавая порой риск для здоровья и даже для жизни женщины. Обычная тактика такова: перенос в цикле стимуляции отменяют, эмбрионы замораживают и переносят их в одном из последующих циклов. Частота наступления беременности при криопереносе такая же, как и при переносе свежих эмбрионов, а в некоторых клиниках даже выше
- эта же тактика отложенного переноса замороженных эмбрионов применяется при появлении жидкости в полости матки к моменту переноса свежих эмбрионов, например, при гидросальпинксах: эмбрионы замораживают, удаляют трубу или трубы, через пару месяцев, после исчезновения жидкости, эмбрионы оттаивают и переносят женщине
- точно так же поступают и при необходимости удалить миому матки у женщин со сниженным яичниковым резервом
- иногда к моменту переноса эмбрионов женщина заболевает, и тогда отложенный перенос позволяет перенести эту процедуру на следующий цикл.

Таким образом, процедура ЭКО с использованием замороженной спермы и/или эмбрионов увеличивает шансы на беременность и не влияет на здоровье будущего ребенка. Перестали быть редкостью и дети, родившиеся после замораживания яйцеклеток, появились банки донорских яйцеклеток. В нашем центре есть все виды донорских банков: сперматозоидов, яйцеклеток, эмбрионов.

В настоящее время замораживание используется очень широко для хранения не донорской, а собственной спермы для мужчин, чья работа связана с высоким риском для жизни или их репродуктивной функции (военные, пожарные, спецслужбы и т.д.), а также перед лучевой или химиотерапией мужчин с онкологическими заболеваниями.

Одним из показаний к замораживанию яйцеклеток является желание женщины сохранить возможность иметь собственных детей после хирургического, лучевого лечения или химиотерапии. С этой же целью замораживают и ткань яичников.

В последнее время становится популярным отложенное материнство, когда женщина решает, что не будет торопиться с рождением детей, но, понимая, что с возрастом ее шансы стать матерью и родить здорового ребенка уменьшаются, решает сохранить свои молодые яйцеклетки на будущее. Это решение представляется более чем сомнительным: детям, кроме здоровых хромосом, нужны здоровые родители, а когда им за 45, хорошим здоровьем могут похвастаться немногие.

ЭКО/ИКСИ с использованием донорских яйцеклеток и эмбрионов

Метод ЭКО дает возможность иметь детей и **женщинам с нефункционирующими яичниками**, например при раннем климаксе **или после их удаления**. В этих случаях пациентке переносят эмбрионы, образовавшиеся в результате оплодотворения **донорских яйцеклеток** спермой ее мужа. В последующем проводится заместительная гормональная терапия, имитирующая состояние женщины при обычной физиологической беременности. Донорами яйцеклеток становятся женщины, добровольно отдавшие свои яйцеклетки для лечения бесплодия у другой пары. Перед началом программы их тщательно обследуют, а затем могут использовать в донорских программах несколько раз. В последние годы женщины замораживают «запасные» яйцеклетки для себя.

В центры по лечению бесплодия нередко обращаются женщины далеко за 50, а то и в 60 лет, находящиеся в глубоком климаксе. Следует знать, что беременность, роды и применение в этом возрасте большого количества гормональных препаратов – это ломка природы, которая может привести к серьезным последствиям для здоровья женщины.

Иногда у пары нет ни яйцеклеток, ни сперматозоидов. Тогда для них могут быть использованы донорские эмбрионы, полученные путем оплодотворения донорских яйцеклеток донорской спермой.

Иногда приходится слышать: «Если ребенок все равно генетически нам чужой, лучше мы усыновим отказного». Необходимо помнить, что есть существенная разница между усыновлением генетически чужого ребенка и вынашиванием своего генетически также чужого ребенка. В первом случае, как правило, родители ребенка неизвестны, нередко они являются людьми с асоциальным поведением, а то и больными людьми. Понятно, что риск патологии у оставленных детей достаточно высокий, и это подтверждается практикой. Дети, родившиеся в результате использования донорских эмбрионов – это дети от хорошо обследованных, здоровых родителей, имеющих своих здоровых детей. Дети из донорских программ ничем не отличаются от детей, зачатых естественным путем.

Суррогатное материнство

Для больных без матки, как и для женщин с тяжелыми заболеваниями, при которых беременность и роды противопоказаны (например, опухоли, пороки сердца, тяжелый диабет и многие другие), суррогатное материнство является единственной возможностью иметь своих детей. Программа ЭКО в этом случае проводится следующим образом: полученную у «генетической» матери яйцеклетку оплодотворяют спермой ее мужа, затем переносят образовавшийся эмбрион в матку другой женщины, так

называемой **суррогатной**, или биологической, матери, согласившейся вынашивать ребенка и после родов отдать его хозяйке яйцеклеток, т.е. генетической матери.

До начала программы суррогатного материнства проводится полное обследование суррогатной матери, которой может быть здоровая женщина до 35 лет, имеющая своего ребенка. Родители будущего ребенка (генетические родители) подписывают с суррогатной матерью договор, в котором оговариваются все их взаимоотношения. Но важно знать, что этот договор не является юридическим документом, на основании которого ребенок передается генетическим родителям. В соответствии с Семейным кодексом суррогатная мать в течение 7 дней после родов должна подписать отказ от ребенка, если же она это не сделает, то юридически будет считаться его матерью. Для того чтобы ЗАГС зарегистрировал ребенка на генетических родителей, они должны представить следующие документы: справку из медицинского центра, где проводилась программа суррогатного материнства, справку из роддома о рождении ребенка, отказ суррогатной матери от ребенка, заявление генетических родителей на регистрацию ребенка.

Если у женщины, для которой проводится суррогатная программа, нет своих яйцеклеток, то их получают от женщины-донора. Следует ясно понимать, что суррогатная мать не может быть одновременно и донором яйцеклеток. В этом случае она будет являться генетической матерью и получение ею гонорара за вынашивание и передачу ребенка будет рассматриваться законом как попытка продажи собственного ребенка.

IVM

Постепенно завоевывает популярность еще один метод, который позволяет избежать стимуляции яичников. Это искусственное дозревание ооцитов (IVM – Ай Ви Эм). Примерно на 9–14 день цикла делается пункция всех фолликулов больше 10 мм, из фолликулярной жидкости извлекают незрелые ооциты и, поместив их в специальные условия, культивируют в течение 2–5 суток часов, периодически оценивая под микроскопом степень их готовности к оплодотворению, после чего добавляют к ним сперматозоиды. Метод довольно сложный в исполнении, требует специальных инструментов и ростовых сред, частота наступления беременности при нем составляет 22–25%, однако он незаменим в ситуации, когда женщине категорически противопоказана стимуляция (онкологические заболевания) или очень велик риск синдрома гиперстимуляции, например, при СГЯ. Наши специалисты прошли обучение IVM в одной из клиник Израиля и уже получили ощутимые результаты.

Преимплантационная генетическая диагностика

ЭКО является не только высокоэффективным методом лечения бесплодия, но и вспомогательным методом (пока единственным), который благодаря доступу к яйцеклетке человека позволяет диагностировать многие наследственные (генетические) заболевания еще до переноса эмбрионов в матку матери, т.е. до наступления беременности. Этот метод получил название **преимплантационной генетической диагностики (ПГД)** наследственных заболеваний. Из числа полученных у женщины яйцеклеток отбирают только здоровые, оплодотворяют их «в пробирке» и переносят образовавшиеся здоровые эмбрионы в матку матери. Как правило, у одной женщины получают несколько яйцеклеток, и почти всегда есть возможность выбрать хотя бы одну здоровую, которая даст жизнь здоровому ребенку. Иногда путь другой: сначала оплодотворяют все полученные яйцеклетки, затем делают биопсию эмбрионов, отбирают несколько здоровых и переносят их в матку. Показано, что и эта манипуляция безвредна для будущего ребенка.

Гены большинства наследственных заболеваний относятся к рецессивным. Это означает, что носители «больного» гена – абсолютно здоровые люди, однако их ребенок может получить «больные» гены от обоих родителей, и тогда он родится больным. Вероятность рождения больного ребенка у пары родителей – носителей наследственного заболевания не уменьшается ни с одной из последующих беременностей. Каким родится ребенок – здоровым или больным – дело случая. К сожалению, рождение в одной семье двух, трех и даже 6–7 больных детей у таких родителей – совсем не редкость, а трагический опыт, позволяющий увериться в жестокой закономерности случайностей.

До последнего времени единственным способом предотвратить рождение больного ребенка было прерывание беременности после подтверждения генетической патологии у плода методами **пренатальной диагностики**. Излишне говорить об огромной моральной травме, связанной с прерыванием беременности, на которую всегда возлагается столько надежд и ожиданий.

Как уже было сказано выше, ЭКО является не только высокоэффективным способом лечения бесплодия, но и единственным методом, который дает доступ к зародышевому материалу и позволяет диагностировать генетические заболевания еще до переноса эмбрионов в матку, т.е. до наступления беременности.

Как делается ПГД?

Все клетки человека, кроме половых, содержат пару хромосом: одна приходит от отца, другая от матери. Половые клетки содержат по одной хромосоме, чтобы в процессе оплодотворения (слияния женской и мужской половых клеток) снова образовалась пара хромосом. Лишние хромосомы уходят в так называемые полярные тельца.

В первом полярном тельце содержится полная копия тех хромосом, что остались в ядре яйцеклетки, поэтому их генетический анализ позволяет оценить хромосомный аппарат яйцеклеток. При этом сама яйцеклетка, остается нетронутой.

Как правило, у одной женщины получают несколько яйцеклеток, и почти всегда есть возможность выбрать хотя бы одну здоровую, которая даст жизнь здоровому ребенку. Полученные яйцеклетки сначала оплодотворяют, затем делают биопсию эмбрионов, отбирают с помощью генетического анализа здоровые эмбрионы и переносят их в матку женщины.

Болезни, которые ребенок может получить от отца, можно определить только путем биопсии эмбриона.

Доказано, что биопсия полярного тельца и эмбриона безвредна для будущего ребенка.

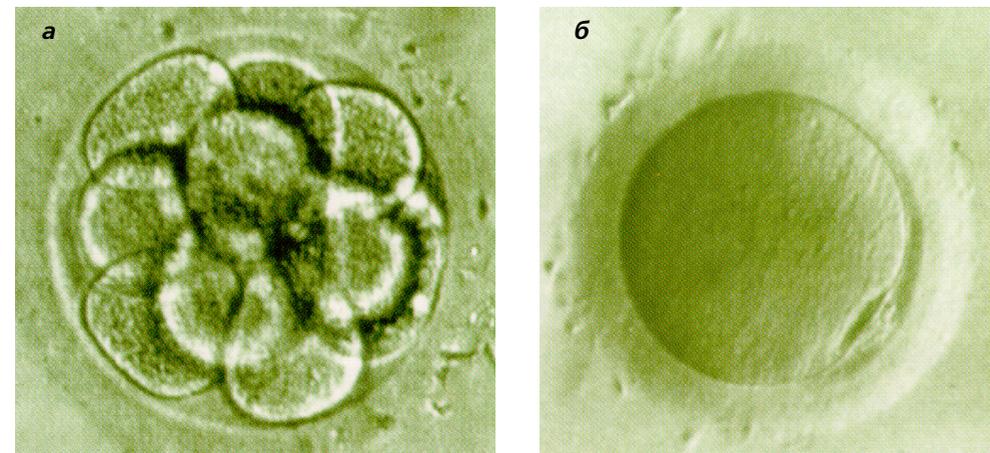


Рис. 20. а – эмбрион на стадии 8 клеток (3-и сутки), б – полярное тельце

Уже сегодня до беременности возможна выбраковка эмбрионов с такими наследственными заболеваниями, как муковисцидоз, гемофилия А, болезнь Тей-Сакса, дефицит-1-антитрипсина, миатрофия Дюшена и др (см. список).

Список наиболее распространенных наследственных заболеваний, которые можно предотвратить с помощью ПГД:

- муковисцидоз
- фенилкетонурия
- болезнь Тэй-Сакса
- болезнь Гоше

- пигментный ретинит
- серповидноклеточная анемия
- талассемия
- анемия Фанкони
- гемофилия
- миодистрофия Дюшена
- миодистрофия Бейкера
- пузырчатка
- поликистоз почек
- болезнь Альцгеймера
- ретинобластома
- семейный рак груди
- семейный аденоматозный полипоз
- семейный канцероидный синдром
- нейрофиброматоз
- гидроцефалия
- хорей Гентингтона
- синдром Х-ломкой хромосомы
- спиноцеребральная атаксия.

После того как найдены гены, отвечающие за то или иное заболевание, возможно отобрать и перенести в матку матери только здоровые эмбрионы. Сегодня найдены гены для семейных форм рака, атеросклероза, болезни Альцгеймера и т.д. Это означает, что уже сегодня у родителей, имеющих гены, отвечающие за предрасположенность к этим заболеваниям, появится шанс избежать их передачи своему потомству.

В последние годы наблюдается тенденция к значительному увеличению возраста, при котором женщины стремятся иметь ребенка. Однако способность к естественному зачатию с возрастом резко снижается, что связано с большим числом хромосомных нарушений в их яйцеклетках. Организм сопротивляется наступлению беременности большим ребенком, поэтому оплодотворение и имплантация происходят редко, и при этом риск рождения ребенка с хромосомными дефектами очень велик. Тот же защитный механизм «выбраковки» дефектных яйцеклеток и эмбрионов срабатывает и при использовании методов ЭКО, поэтому частота наступления беременности после ЭКО у женщин старше 38 лет значительно ниже, чем у более молодых женщин (табл.3).

Таблица 3. Зависимость результатов ЭКО от возраста

Возраст	Частота наступления беременности, %	Частота потерь беременности (неразвивающиеся, выкидыши), %
До 35	40–45	7–17
36–39	30–42	15–26
40–43	25–27	22–35
После 44	до 3	Свыше 30
После 46	менее 1	97–98

В тех случаях, когда немолодая женщина во что бы то ни стало хочет родить ребенка, ей также рекомендуется прибегнуть к преимплантационной диагностике для профилактики хромосомной патологии у потомства. Если яичники женщины отреагировали на стимуляцию, полученные у нее яйцеклетки проверяют на наличие хромосомных дефектов, отбирают только нормальные, оплодотворяют их и образовавшиеся эмбрионы переносят в матку. Оказалось, что частота наступления беременности при этом подходе у немолодых женщин вполне сравнима с таковой у молодых. В данном случае **преимплантационная (хромосомная) диагностика помогает решить сразу две задачи: предотвратить рождение больных детей и резко повысить вероятность наступления беременности.**

Хотим подчеркнуть, что преждевременно делать заключение о безопасности и безвредности используемых методов лечения бесплодия и последующей беременности для пожилых женщин. Однако в тех случаях, когда они принимают такое решение, преимплантационная диагностика хромосомных нарушений для профилактики генетических болезней у их детей является самым разумным подходом.

Большой проблемой является привычное невынашивание беременности. Хорошо известно, что причиной потерь беременности в 75% случаев является генетическая патология плода. Отбор с помощью ПГД и перенос женщине здоровых эмбрионов позволяют решить и эту проблему.

Таким образом, **показанием к ПГД** являются:

- профилактика наследственных заболеваний
- профилактика болезней с генетической предрасположенностью
- профилактика потерь беременности
- повторные неудачи ЭКО
- ЭКО у немолодых женщин.

К сожалению, пока ПГД доступна небольшому числу нуждающихся в ней семейных пар. Поэтому необходимо соблюдать главное правило:

Независимо от способа зачатия, если беременность наступила у женщины старше 35 лет, ей следует провести пренатальную диагностику.

Наконец несколько слов о преимплантационном генетическом скрининге (ПГС).

Термин «скрининг» подразумевает, что он делается без конкретных показаний, всем подряд. Так, скрининговым методом является флюорография, которая делается всему населению. У кого-то в результате может быть выявлена патология легких. С этого момента начинается диагностика, направленная на постановку конкретного диагноза: туберкулез, опухоль легких и др. **Иначе говоря, скрининг – это нецелевой поиск патологии, а диагностика – целевой, так как она направлена на установление диагноза.**

Точно так же, когда выполняют генетическое исследование для выявления любых хромосомных аномалий во всех полученных эмбрионах, по существу это ПГС – преимплантационный генетический скрининг на неизвестную хромосомную патологию эмбрионов. Когда мы делаем генетический анализ на выявление конкретной генной патологии (например, гемофилии или фенилкетонурии или др.), это преимплантационная генетическая диагностика – ПГД. Сегодня чаще всего для простоты все случаи преимплантационной генетического анализа называют ПГД.

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика заключается в следующем:

При сроке 11–12 недель выполняют УЗИ и анализ крови на хорионический гонадотропин (ХГ) и альфа-фетопротеин (АФП). Данные УЗИ и анализа крови вводят в программу расчета риска. Если программа показывает, что риск рождения ребенка с хромосомным дефектом велик, то генетик рекомендует второй этап пренатальной диагностики – амниоцентез (прокол плодного пузыря) с последующим культивированием и исследованием клеток, полученных из амниотической жидкости. На основании этого исследования делают заключение о состоянии генетического аппарата плода и дают рекомендации – вынашивать или прервать беременность. Риск самопроизвольного выкидыша после амниоцентеза не превышает 2%.

В последнее время наметилась тенденция проводить пренатальную диагностику на более ранних сроках беременности, начиная с 7–8 недель (в I триместре). В этом случае выполняют не амниоцентез, а биопсию хориона. Риск самопроизвольного выкидыша в этом случае еще меньше, а последствия искусственного прерывания беременности (при наличии хромосомного заболевания у ребенка) значительно мягче, чем во II триместре беременности.

Неинвазивная пренатальная диагностика

В последние годы все большую популярность завоевывает метод неинвазивной пренатальной диагностики, при которой не делается биопсия хориона или амниоцентез, которых так боятся все беременные. Из крови беременной женщины выделяют ДНК ребенка и определяют в ней хромосомную патологию. При обнаружении таковой выполняется подтверждающий тест – инвазивная хромосомная диагностика на материале, полученном путем биопсии хориона или амниоцентеза. И только при подтверждении генетической патологии больной рекомендуют прервать беременность. Метод показал высокие информативность и надежность.

Диагностика беременности

Тест на беременность – определение в крови хорионического гонадотропина – проводится на 12-й день после переноса эмбрионов. Важно знать, что появление кровянистых выделений возможно и на фоне наступившей беременности. Не рекомендуется отменять прием препаратов, поддерживающих беременность, до проведения теста на беременность. Если тест положительный, говорят о «биохимической» беременности, т.е. о подтверждении того, что имплантация состоялась. Через 2 недели после биохимического теста делают УЗИ для визуализации плодного яйца и сердцебиения у эмбриона. Лишь после этого можно говорить о «клинической» беременности и успешном завершении попытки ЭКО.

Успех ЭКО зависит от многих обстоятельств: возраста женщины; реакции яичников на стимуляцию; своевременности получения зрелых, способных к оплодотворению яйцеклеток; техники выполнения пункции и переноса эмбрионов; качества спермы; условий культивирования половых клеток и эмбрионов и многих других факторов, включая психологический настрой бесплодной супружеской пары. От больных при лечении методом ЭКО требуются большое терпение, дисциплина и неукоснительное, scrupulous соблюдение всех предписаний врача.

Вынашивание беременности после ЭКО

Среди беременных после лечения бесплодия, особенно после ЭКО, высока частота невынашивания. Это связано с несколькими причинами:

- возраст пациенток часто старше 35 лет
- наличие у многих из них эндокринных нарушений и воспалительных заболеваний
- применение высоких доз гормональных препаратов

- причины, которые работали против наступления беременности, могут работать и против ее вынашивания.

В связи с вышесказанным ведение беременных после лечения бесплодия методом ЭКО имеет свои особенности, с которыми не всегда знакомы врачи женских консультаций и обычных гинекологических стационаров. Здесь только упомянем, что не надо бояться назначения гормональных препаратов во время беременности. Их безопасность для будущего ребенка можно считать установленной. Надо помнить, что наступление беременности – это только начало того процесса, который в конце концов должен закончиться рождением здорового ребенка. Поэтому с самых ранних сроков беременности, практически с момента ее наступления, необходимо находиться под наблюдением специалиста, имеющего опыт сохранения беременности, наступившей после ЭКО.

Здоровы ли дети, зачатые путем ЭКО?

Конечно, будущих родителей волнует вопрос о полноценности детей, зачатых «в пробирке». В мире насчитывается уже около 10 млн детей, родившихся благодаря применению ЭКО – достаточно, чтобы оценить их состояние здоровья.

В многочисленных исследованиях, включающих сотни тысяч детей после ЭКО, оцениваются различные аспекты здоровья: врожденные пороки развития, генетические нарушения, состояние детей при рождении, их соматическое здоровье и интеллектуально-психическое развитие.

Анализ 250 тыс. одноплодных беременностей показал, что при применении разных методов ВРТ (индукция овуляции, ВМИ, ЭКО, ИКСИ) частота осложнений беременности и родов, а также преждевременных родов и маловесных детей не различается.

Очень важно при оценке состояния детей учитывать только одноплодные беременности, поскольку многоплодие само по себе, независимо от способа зачатия, является мощным фактором риска в отношении патологии беременности и здоровья детей. В то же время частота многоплодных беременностей после ВРТ составляет 20–47% против 3,3% в популяции.

Помимо состояния здоровья детей после ЭКО всех волнует вопрос их репродуктивной функции. На сегодняшний день сотни тысяч «детей ЭКО» уже сами стали родителями, т.е. фертильность их тем самым подтверждена, а беременность и роды у них протекают как у всех прочих.

Наконец есть еще один аспект, вызывающий вопросы: как сказывается ЭКО и многочисленные стимуляции на состоянии здоровья женщин, прошедших эту процедуру. На сегодняшний день статистика не выявила отрицательных последствий в отношении онкологических заболеваний и здоровья женщин в целом.

Эффективность ЭКО

Эффективность ЭКО на сегодняшний день в среднем составляет 30–40%, но в некоторых центрах, в том числе в нашем, превышает 50%. Это очень высокий результат, особенно если вспомнить, что вероятность зачатия в естественном цикле у совершенно здоровых мужчины и женщины в одном цикле не превышает 20%.

Для сравнения приведем данные о частоте наступления беременности при лечении бесплодия разными методами (табл. 4,5).

Таблица 4. Сравнительная частота наступления беременности при использовании разных методов лечения женского бесплодия и фертильной сперме партнера

Патология у женщины	Все виды лечения, направленные на достижение естественного зачатия, включая хирургическое, за всю жизнь, %	Внутриматочная инсеминация по сумме 4 попыток, %	ЭКО за одну попытку, %
Маточные трубы отсутствуют	0	0	30–50
Маточные трубы не проходимы	13–17	0	30–50
Маточные трубы проходимы, но есть спаечный процесс	13–17	0–5	30–50
Эндометриоз	15–20	15–17	30–50
Неясное бесплодие	10–12	15–22	30–50
Если у женщины нет матки	0	0	Программа суррогатного материнства – 45–50
Если у женщины нет яичников	0	0	Донорские яйцеклетки – 50–60

Таблица 5. Сравнительная частота наступления беременности (в %) при использовании разных методов лечения мужского бесплодия и подтвержденной фертильности женщины

Вид лечения	Частота наступления беременности			
	Умеренная форма мужского бесплодия	Тяжелая форма мужского бесплодия	Отсутствие сперматозоидов в эякуляте	Эндокринное бесплодие
Медикаментозное (таблетки, уколы) за всю жизнь	5–8	0–1	0	30–60
Микрохирургические реконструктивно-пластические операции за всю жизнь	5–7	0–1	5–20 после восстановления проходимости семявыносящих протоков	–
Внутриматочная инсеминация по сумме 4 попыток	10–15	0	0	15–22 после стимуляции сперматогенеза
ЭКО в расчете на 1 попытку	27–35	4–10	0	27–35
ЭКО/ИКСИ в расчете на 1 попытку	30–50	20–45	20–45 после получения сперматозоидов путем биопсии яичка или его придатка (ТЕСА)	30–50

Таким образом, чем бы ни было вызвано бесплодие, самым эффективным способом его лечения является ЭКО в различных его вариантах. Однако эффективность ЭКО напрямую зависит от возраста женщины (табл. 5).

В связи со всем вышесказанным мы разработали тактику и алгоритм ведения пациентов с бесплодием, причем рассматриваем бесплодие, способы и эффективность его диагностики и лечения в связи с возрастом женщины, поскольку именно возраст во многих случаях является главным фактором, от которого зависит успех лечения.

Осложнения процедуры ЭКО

Многоплодие

Особенностью ЭКО является очень **высокая частота многоплодных беременностей**. Если при естественном зачатии рождается одна двойня на 70–80 родов, одна тройня на 9000 родов и одна четверня на 50 000 родов, то после ЭКО многоплодие, включая двойни, тройни и четверни, встречается в 20–25% всех беременностей. Хорошо известно, что многоплодие, особенно при беременности более чем двумя плодами, создает высокий риск осложнений и для матери, и для ребенка в процессе как беременности, так и родов.

Редукция лишних эмбрионов

Сегодня разработаны способы удаления (**редукции**) «лишних» плодов (больше двух) под ультразвуковым контролем. На самом деле лишние плоды не удаляют, а при помощи специальных манипуляций добиваются того, что они перестают развиваться и постепенно рассасываются. Эта процедура производится на 10–12-й неделе беременности и, как правило, не сопровождается угрозой выкидыша остальных плодов. До этого срока нередко развитие лишних плодов само по себе, без каких-либо вмешательств – саморедукция.

По понятным причинам редукция представляет собой серьезную моральную проблему и для пациентов, и для врачей. Поэтому основные усилия сегодня направлены на профилактику многоплодной беременности, которая заключается в переносе не более 1–2 эмбрионов. В некоторых странах закон запрещает переносить более 1 эмбриона.

Внематочная беременность

Является нередким осложнением ЭКО (до 5% от всех беременностей). После ЭКО возможно и сочетание маточной и внематочной беременности (гетеротопическая беременность). В последнем случае стремятся удалить трубу, содержащую плодное яйцо, но при этом сохранить маточную беременность. Пациентке следует при малейших болях в животе или кровянистых выделениях обратиться к врачу, чтобы исключить внематочную или гетеротопическую беременность.

Синдром гиперстимуляции яичников

Следует также знать, что при лечении бесплодия методом ЭКО может развиваться **синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)**. Это результат чрезмерной реакции яичников на стимуляцию. При этом наблюдается увеличение яичников, которое может быть незначительным или, наоборот, очень сильным. Чаше СГЯ протекает в легкой форме и

не требует госпитализации. При этом у женщины могут наблюдаться вздутие и боль в животе, одышка, головокружение, иногда тошнота и рвота.

В некоторых случаях, особенно при наступлении беременности, СГЯ может быть очень тяжелым и потребовать стационарного лечения. Увеличение яичников в таких случаях сопровождается появлением жидкости (асцита) в брюшной полости, а иногда и в других полостях – плевральной (гидроторакс) и перикардиальной (гидроперикард). Возможны разрыв яичника с последующим внутренним кровотечением, повышение свертываемости крови с образованием тромбозов, почечная недостаточность и другие крайне тяжелые состояния. Известны случаи смертельных исходов при СГЯ, которые, к счастью, бывают исключительно редко. Сегодня мы научились предотвращать развитие СГЯ с помощью специальных схем стимуляции, отмены переноса и замораживания эмбриона. От пациента требуется постоянный контакт с лечащим врачом и соблюдение рекомендаций: пить много жидкости и есть много белка. СГЯ, как правило, длится не более 3–5 недель, а при интенсивном лечении уходит быстрее без каких-либо последствий для пациентки.

Профилактика СГЯ

Сегодня врачи научились предотвращать развитие СГЯ. Этому способствуют следующие принципы:

- точная оценка фолликулярного резерва с помощью УЗИ и АМГ
- минимальная стимуляция в случаях чрезмерного фолликулярного резерва
- отказ от введения в качестве триггера ЧХГ, замена его на агонист ГнРГ
- отказ от переноса эмбрионов в цикле стимуляции
- замораживание эмбрионов с переносом в последующих естественных циклах.

Такой подход позволяет избежать СГЯ при сохранении частоты наступления беременности на перенос эмбрионов.

Тактика и алгоритм ведения пациентов с бесплодием

До и после 35

Итак, до и после 35. Почему именно 35? Все слышаны, что после 35 лет способность к естественному зачатию у женщины резко снижается. Это происходит потому, что в яйцеклетках накапливаются мутации, чем старше женщина, тем больше риск рождения у нее ребенка с генетическими заболеваниями, например с болезнью Дауна. Но чаще всего дефектные эмбрионы отторгаются организмом матери – беременность либо не наступает, либо прерывается на раннем сроке. Точно так же происходит и при искусственном зачатии – вероятность наступления беременности у немолодых женщин значительно ниже, а вероятность рождения нездорового ребенка значительно выше, чем у женщин моложе 35 лет. Еще один фактор работает против беременности у женщин старшего возраста: активность яичников падает, с возрастом вырабатывается все меньше яйцеклеток,

что снижает вероятность естественного зачатия и возможность выбора наиболее качественных из них для оплодотворения и последующего переноса в матку женщины при искусственном оплодотворении.

Для **первичной оценки детородной функции** партнеров врачу нужны:

- спермограмма
- данные о проходимости маточных труб
- УЗИ органов малого таза женщины.

Спермограмма – самое первое и простое исследование, от результатов которого зависит дальнейшее обследование пары. После 3–5 дней воздержания от половой жизни мужчина путем мастурбации добывается эякуляции, собирает эякулят в специальный контейнер и отдает его для анализа. Желательно, чтобы сбор эякулята проводился в помещении лечебного учреждения, где будет делаться спермограмма.

Спермограмма плохая

Анализ спермы через 2–3 недели повторяют. Если и повторная спермограмма плохая, пациентам рекомендуют ЭКО/ИКСИ. В этом случае детородную функцию женщины не оценивают.

Спермограмма очень плохая. Сперматозоидов в эякуляте нет.

Мужчине рекомендуют биопсию яичка и его придатков. Оптимально выполнять эту процедуру сразу после получения яйцеклеток у его партнерши. При наличии сперматозоидов в полученном материале делают ИКСИ, а оставшиеся сперматозоиды замораживают. Такой подход (без предварительной диагностической биопсии) позволяет избежать повторной травмы яичка, которая еще больше ухудшает его функцию.

При отсутствии сперматозоидов в полученном материале проводят ЭКО с донорской спермой.

Спермограмма нормальная или умеренно снижена

Показатели спермограммы в норме или умеренно снижены.

Женщина моложе 35 лет

Исследуют проходимость маточных труб. Самым информативным способом оценки проходимости маточных труб является лапароскопия.

Трубы проходимы:

- проводят 3 цикла «программируемого» естественного зачатия: по данным ультразвукового мониторинга определяют момент овуляции и рекомендуют паре половое общение в этот день или на следующий.
- Если беременность не наступила:
- проводят 3 цикла «программируемого» зачатия на фоне легкой стимуляции яичников препаратами гонадотропинов.

Если беременность не наступила:

- проводят 3 цикла внутриматочной инсеминации (ВМИ) на фоне стимуляции яичников препаратами гонадотропинов.

Если беременность не наступила:

- ЭКО.

Трубы не проходимы, однако проходимость их во время лапароскопии восстановлена:

- рекомендуют паре 6 месяцев естественного зачатия, начиная со следующего после лапароскопии цикла.

Если беременность не наступила:

- ЭКО.

Трубы, по данным лапароскопии, не проходимы или удалены:

- ЭКО.

Таким образом, у женщин моложе 35 лет тактика определяется качеством спермограммы ее партнера.

Исключение: если маточные трубы удалены, анализ эякулята нужен не для определения тактики лечения – в любом случае будет ЭКО, а для уточнения его варианта (ЭКО или ЭКО/ИКСИ?).

Женщина старше 35 лет

Стаж половой жизни менее 6 месяцев:

- до 6 месяцев попытки естественного зачатия.

Если беременность не наступила:

- ЭКО.

Стаж половой жизни более 6 месяцев:

- ЭКО.

Таким образом, главным фактором, определяющим способ лечения бесплодия, является возраст женщины: если она моложе 35 лет, имеет смысл выяснять сохранность ее способности к естественному зачатию или проводить внутриматочную инсеминацию. Если женщина старше 35 лет, заниматься выяснением проходимости маточных труб не имеет смысла, так как вероятность наступления беременности после восстановления проходимости труб и внутриматочной инсеминации очень невелика. В этом случае важно, не теряя времени, приступить к ЭКО.

О препаратах, используемых при лечении заболеваний, ведущих к бесплодию и/или сопутствующих ему

Выше мы уже говорили о противовоспалительном лечении, которое, как правило, предшествует лечению бесплодия и включает в себя антибиотики, противовирусные, противогрибковые препараты, средства, используемые для лечения трихомониаза и др.

В основном препараты, применяемые для лечения бесплодия, являются гормональными либо они так или иначе воздействуют на эндокринную систему. Это могут быть препараты щитовидной железы, надпочечников, яичников. Последние (**эстрогены и прогестерон**), как натуральные, так и их синтетические аналоги (**дивигель, прогинова, дюфастон, крайнон, утрожестан и др.**), особенно широко применяют для циклической терапии нарушений менструального цикла, для поддержания беременности в случае угрозы ее прерывания и практически всегда после переноса эмбрионов в программах ЭКО для поддержки имплантации и раннего развития эмбрионов. Очень удобен в применении гель для наружного применения, содержащий 17-β-эстрадиол – аналог натурального эстрадиола. Благодаря чрескожному поступлению в организм дивигель дает минимум побочных эффектов и максимум полезного действия.

Для лечения ановуляции очень широко используют **кломифена** цитрат, который стимулирует рост и созревание фолликулов. Однако в последние годы появились сообщения о риске онкологических заболеваний яичников после длительного (более 6 циклов подряд) применения кломифена. К тому же препараты гонадотропинов, применяемые с этой же целью, оказались значительно более эффективными.

Подробно о лечении эндокринного бесплодия мы говорили в соответствующей главе. Здесь упомянем несколько гормональных и негормональных препаратов, нередко используемых в ЭКО. Это **преднизолон**, который добавляют в схемы стимуляции женщинам с гиперандрогенией, а также аспирин (**тромбоАсс и аспирин кардио**) и низкомолекулярные гепарины (**фраксипарин, клексан**), которые назначают в протоколах стимуляции яичников с целью улучшения капиллярного кровообращения в эндометрии, а значит, и условий для имплантации эмбрионов, а также для профилактики тромбозомболических осложнений при СГЯ.

Наконец, фолиевую кислоту в количестве 400–800 мкг/сут рекомендуют принимать всем женщинам на протяжении планирования и в первой половине беременности. Витамины для беременных иногда содержат фолиевую кислоту в эквивалентных количествах и могут ее заменить.

Как выбрать клинику ЭКО?

Объективную информацию о результатах той или иной клиники ЭКО получить практически невозможно. Как же не промахнуться? Как выбрать правильную клинику?

Признаки правильной клиники:

- чистота, порядок
- доброжелательный персонал
- возможность получить от врача ответ на любые вопросы, касающиеся лечения: врач не бегаёт от вас, ссылаясь на занятость, в процессе лечения готов ответить на ваши вопросы по телефону
- вам разрешают сдавать анализы не только в клинике, но и там, где вам удобно: с вами считаются, уважают ваше время, не стремятся на вас заработать
- вам не назначают множество дорогостоящих исследований: не стесняйтесь спрашивать врача, для чего нужно каждое из них, каждый показатель. Если вы услышите обтекаемые расплывчатые фразы, лучше поискать другую клинику
- много ли в клинике беременных? Если да, можете смело оставаться.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что на смену рутинным, длительным и малоэффективным препаратам и методам лечения бесплодия пришли новые, высокоэффективные технологии, основанные на последних достижениях медицинской науки, применение которых регулируется Приказом Минздрава России №107н от 30 августа 2013 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», а также Семейный кодекс Российской Федерации. В этих условиях правильной тактикой будет активный подход, использующий все возможности современной медицины, методов искусственного оплодотворения и в первую очередь ЭКО в различных его вариантах. Залогом успешного лечения бесплодия являются правильная оценка его причины и выбор оптимального для каждой конкретной супружеской пары метода лечения. Необходимо помнить о том, что нельзя бесконечно ходить по кругу малоэффективных методов лечения: чем раньше вы обратитесь к ВРТ, тем скорее и лучше будет результат, тем быстрее у вас родится долгожданный ребенок.

Результаты лечения бесплодия после ВРТ в центре «ФертиМед»

Частота наступления беременности (на перенос эмбриона) после:

ЭКО/ИКСИ	44–57%
ЭКО/ИКСИ с использованием замороженных	
• ооцитов	38–45%
• эмбрионов	48–55%

Кумулятивная частота наступления беременности (по сумме переносов эмбрионов, образовавшихся после одной пункции)

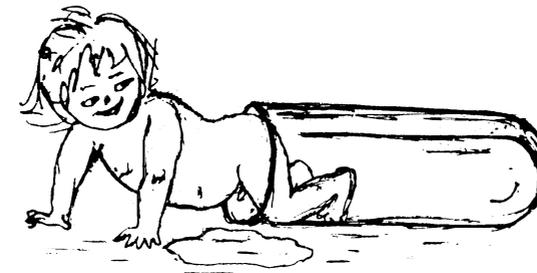
84–86%

ЭКО/ИКСИ с использованием донорских	
• ооцитов	52–67%
• эмбрионов	62–65%

IVM 50%

Программа суррогатного материнства 39–56%

Преимплантационная генетическая диагностика наследственных болезней и хромосомных аномалий (ПГД) 50%



Для заметок



www.fertimed.ru