

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в Красноярском крае

М. И. Базина^{1, 2}, С. А. Сыромятникова², Е. Ю. Емельянова², Н. С. Савалова²

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

² Медицинский центр гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца», г. Красноярск

Цель исследования: изучить эффективность лечения трубного бесплодия (ТБ) с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) по программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку в рамках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам РФ медицинской помощи в Красноярском крае.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 343 женщины с ТБ в возрасте 24–45 лет, которые были включены в Территориальную программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам РФ медицинской помощи в Красноярском крае: 1-ю группу составили 228 пациенток оптимального репродуктивного возраста (24–34 лет); 2-ю группу — 115 женщин позднего репродуктивного возраста (35–45 лет). Выполнен клинико-анамнестический анализ их данных, определена длительность бесплодия, изучены результаты гистологического исследования эндометрия, оценено состояние овариального резерва. Всем пациенткам проведена программа ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) с индукцией суперовуляции. Эффективность программ ЭКО определяли по проценту наступления беременности в расчете на число эмбриопереносов.

Во всех группах использовали три протокола индукции суперовуляции: длинный и короткий протоколы с применением агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) трипторелина и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) фоллитропина альфа, а также короткий протокол с применением рФСГ фоллитропина альфа и антагониста ГнРГ цетрореликса.

Результаты. Эффективность программ ВРТ оказалась высокой у пациенток оптимального репродуктивного возраста с ТБ при длительности бесплодия 5 лет и менее (73,9% от числа эмбриопереносов). У пациенток с ТБ в позднем репродуктивном возрасте эффективность программ ВРТ была почти в 3 раза ниже (25,9%), что обуславливалось снижением овариального резерва, неудачами ранее проведенного лечения и длительностью бесплодия.

Заключение. Использование длинного протокола с агонистами ГнРГ нецелесообразно для пациенток позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом (показатель антимюллерова гормона (АМГ) менее 2 нг/мл), так как при данном протоколе у 66,7% женщин (6 из 9, у которых его использовали) было отмечено торможение роста ооцитов, а у 33,3% (3 из 9) наблюдали тонкий эндометрий, при котором ПЭ в цикле приходится отменять.

Среди пациенток оптимального репродуктивного возраста с нормальным овариальным резервом (показатель АМГ более 2 нг/мл) при использовании длинного протокола с агонистами ГнРГ у 28,0% (7 из 25) сегментирование цикла ВРТ было обусловлено синдромом гиперстимулированных яичников и остановкой развития эмбрионов.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, перенос эмбриона, трубное бесплодие.

Tubal Infertility: Effectiveness of Assisted-Reproductive Technologies in Women Living in Krasnoyarsk Region

M. I. Bazina^{1, 2}, S. A. Syromyatnikova², E. Yu. Emelianova², N. S. Savalova²

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² Three Hearts Medical Center for Gynecological Endocrinology and Reproduction, Krasnoyarsk

Study Objective: To evaluate the effectiveness of using assisted-reproductive technologies (ART) — in-vitro fertilization (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) — to treat tubal infertility (TI) in women participating in the Krasnoyarsk Region's Territorial Program of State Guarantees of Free Medical Care for Russian Federation Citizens.

Study Design: This was a prospective, cohort study.

Materials and Methods: The study included 343 women suffering from TI, aged 24–45, who were participating in the Krasnoyarsk Region's Territorial Program of State Guarantees of Free Medical Care for Russian Federation Citizens. Group I included 228 patients of active reproductive age (24–34) and Group II was composed of 115 patients of older reproductive age (35–45). The authors analyzed patients' clinical and medical-history data, determined the duration of infertility, studied the results of endometrial histology, and assessed their ovarian reserve. All patients underwent an IVF procedure, embryo transfer (ET), and ovarian hyperstimulation. The effectiveness of IVF programs was measured by the pregnancy rate per embryo transfer.

The following 3 protocols of ovarian hyperstimulation were used in both groups: long and short protocols using the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist triptorelin, and the recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) follitropin alfa; and a short protocol using follitropin alfa (rFSH) and Cetrorelix, a GnRH antagonist.

Study Results: In patients of active reproductive age who had suffered from TI for ≤ 5 years, the effectiveness of ART was high (73,9% per embryo transfer). In patients with TI who were of older reproductive age, the effectiveness of ART programs was almost 3 times lower (25,9%). This was explained by reduced ovarian reserve, failure of previous treatments, and the duration of infertility.

Базина Марина Ивановна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МЦГЭиР "Три сердца"». 660072, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 50. E-mail: sonya189@mail.ru (Окончание на с. 9.)

Conclusion: The long protocol with GnRH agonists is inappropriate for patients of older reproductive age, who have reduced ovarian reserve (antimüllerian hormone [AMH] levels < 2 ng/mL), as its use was associated with a decrease in oocyte growth in 66,7% of women (6 out of 9). Another 33,3% of patients (3 out of 9), who had undergone treatment using this protocol, had a thin endometrium, which precluded ET in the cycle.

In 28,0% of patients (7 out of 25) of active reproductive age, who had normal ovarian reserve (AMH levels > 2 ng/mL), the long protocol with GnRH agonists was associated with segmentation of ART cycles. This was explained by ovarian hyperstimulation syndrome and a cessation of embryo development.

Keywords: assisted-reproductive technologies, in-vitro fertilization, embryo transfer, tubal infertility.

Многочисленные исследования последних лет указывают на значительную распространенность бесплодия в браке, которая в России достигает 17,5%, при этом в 40–60% случаев оно обусловлено нарушениями репродуктивной функции женщины. В структуре женского бесплодия первое место занимает бесплодие трубного происхождения (код МКБ-10 — N97.1). Частота трубного бесплодия (ТБ) очень вариабельна: от 35% до 68% [1, 2, 10, 12].

Лечение данной формы бесплодия — непростая задача. Многоэтапная терапия, включающая коррекцию патологических изменений органов малого таза во время оперативной лапароскопии и гистероскопии, должна сопровождаться ранними и отсроченными восстановительными мероприятиями, планированием фертильных циклов при восстановлении проходимости маточных труб, что растягивается на годы. И только при отсутствии положительного эффекта от проведенного лечения и сохраняющейся непроходимости маточных труб рекомендуется применять методы ВРТ [2, 5, 6]. В подобной ситуации существует риск ятрогенных нарушений репродуктивной функции, в том числе снижения овариального резерва [1, 7].

Российской ассоциацией репродукции человека определено, что диагностические мероприятия для выявления ТБ не должны длиться более 3–6 месяцев. На остальные этапы лечения отводится не более 6 месяцев, и далее пациенткам следует проводить ЭКО и перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки [2, 4, 5, 14]. Результативность программ ВРТ лучше, когда эмбрионы высокого качества переносятся в высокорепрезентивный некомпрометированный эндометрий [3, 8, 9, 13, 18].

Анализ отчетов министерства здравоохранения Красноярского края за период 2009–2014 гг. позволил выявить тенденцию к уменьшению численности женского населения в регионе, в том числе количества женщин репродуктивного возраста. Остается высокой гинекологическая заболеваемость у женщин различных возрастных групп, что создает неблагоприятный популяционный фон для реализации репродуктивной функции. За 5 лет уровень гинекологической заболеваемости на 100 тыс. женского населения существенно возрос: показатель ВЗОМТ — на 6%, заболеваемость эндометриозом — на 7%, расстройствами менструальной функции — на 10%; на этом фоне частота встречаемости бесплодия увеличилась на 89% [11].

Учитывая значительный рост распространенности женского бесплодия, в качестве одного из резервов сохранения уровня рождаемости в Красноярском крае было определено увеличение объемов медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием ВРТ. С 2013 г. оно осуществляется в рам-

ках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам РФ медицинской помощи в Красноярском крае в двух негосударственных медицинских учреждениях г. Красноярска. В 2013 г. проводилось лечение только ТБ, в 2014 г. показания к ВРТ были расширены за счет включения ановуляторного (эндокринного) бесплодия.

Для успешной терапии женского бесплодия утверждены региональные регламентирующие нормативно-правовые документы. Созданы эффективные модели оказания медицинских услуг с использованием современных методов диагностики и лечения бесплодия на основе данных доказательной медицины [15–17, 19].

Цель исследования: изучить эффективность лечения ТБ с применением ВРТ по программе ЭКО/ИКСИ в рамках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам РФ медицинской помощи в Красноярском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в 2013–2014 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (зав. кафедрой — д. м. н., профессор А. Т. Егорова), Медицинского центра гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца» (директор — С. А. Сыромятникова). В исследовании приняли участие 343 пациентки с ТБ в возрасте 24–45 лет, которые получили квоту на проведение лечения методом ЭКО/ИКСИ по заключению территориальной комиссии по отбору пациентов.

Критериями включения в исследование стали возраст от 24 до 45 лет, ТБ, ИМТ 18–35 кг/м²; уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) не выше 12 МЕ/л, антимюллерова гормона (АМГ) — не ниже 1 нг/мл; нормальные показатели эякулята.

Критериями исключения явились психические и тяжелые соматические заболевания, препятствующие вынашиванию беременности, рождению и воспитанию ребенка; гинекологические заболевания (сактосальпинкс, миома матки, эндометриоз, гиперпластические заболевания эндометрия), снижающие вероятность наступления беременности при использовании ВРТ.

Были сформированы две группы исследования: в 1-ю группу вошли 228 пациенток оптимального репродуктивного возраста (24–34 лет), во 2-ю группу — 115 женщин позднего репродуктивного возраста (35–45 лет).

Емельянова Елена Юрьевна — врач акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач ООО «МЦГЭиР "Три сердца"». 660072, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 50. E-mail: medcentr96@mail.ru

Савалова Наталья Сергеевна — врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МЦГЭиР "Три сердца"». 660072, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 50. E-mail: medcentr96@mail.ru

Сыромятникова Светлана Анатольевна — врач акушер-гинеколог, репродуктолог, директор ООО «МЦГЭиР "Три сердца"». 660072, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 50. E-mail: medcentr96@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 8.)

У всех участниц было получено информированное согласие на лечение ТБ методом ЭКО и ПЭ.

У каждой пациентки проведен подробный анализ клинико-анамнестических данных, определена длительность бесплодия, оценены результаты гистологического исследования эндометрия. Состояние овариального резерва оценивали по уровням АМГ и ФСГ в сыворотке крови на 2–5-й день менструального цикла. Исследование выполняли радиоиммунологическим и иммуноферментным методами с использованием стандартных наборов реактивов фирмы Immunotech (Чехия) согласно приложенным к ним инструкциям. При показателях АМГ 1–2 нг/мл овариальный резерв считали низким, > 2–10 нг/мл — нормальным, > 10 нг/мл — высоким.

Пациенткам проведена программа ЭКО и ПЭ с индукцией суперовуляции и культивированием эмбрионов до стадии бластоцисты. При развитии синдрома гиперстимулированных яичников (СГЯ) и тонком эндометрии цикл ЭКО сегментировали и осуществляли криоконсервирование эмбрионов. В зависимости от овариального резерва у пациенток использовали один из трех протоколов индукции овуляции:

- длинный протокол с применением агониста ГнРГ трипторелина и рекомбинантного ФСГ (рФСГ) фоллитропина альфа;
- короткий протокол с применением агониста ГнРГ трипторелина и рФСГ фоллитропина альфа;
- короткий протокол с применением рФСГ фоллитропина альфа и антагониста ГнРГ цетрореликса.

Эффективность программ ЭКО определяли по проценту наступления беременности в расчете на число эмбриопереносов [9, 15–17, 19].

Средний возраст пациенток 1-й группы составил 31,1 ± 0,7 года, 2-й группы — 37,2 ± 0,4 года (p < 0,05). Длительность ТБ у 148 (64,9%) женщин 1-й группы была в пределах 1–3 лет, у 80 (35,1%) — 4–6 лет; средняя длительность бесплодия во всей группе составила 5,1 ± 0,2 года.

Во 2-й группе бесплодие длилось в течение 1–3 лет у 19 (16,5%) пациенток (p_{1,2} < 0,05), 4–6 лет — у 43 (37,4%) (p_{1,2} > 0,05), 7–9 лет — у 53 (46,1%) (p_{1,2} < 0,001). Средняя длительность бесплодия к моменту исследования во 2-й группе достигла 7,5 ± 0,4 года (p_{1,2} < 0,05).

В 1-й группе доля вторичного бесплодия составила 68,0%, первичного — 32,0% (p < 0,05), во 2-й группе — 73,9% и 26,1% соответственно (p < 0,05).

В 1-й группе длительность бесплодия 5 лет и менее наблюдалась у 155 (68,0%) пациенток, более 5 лет — у 73 (32,0%); во 2-й группе — у 62 (53,9%) и 53 (46,1%) пациенток соответственно. В 1-й группе в возрасте 24 лет были 7 (3,1%) женщин, у 1 (14,3%) из них в анамнезе отмечены 2 неудачные попытки ВРТ; 64 (28,1%) участницы находились в возрастном интервале 25–29 лет, подавляющее большинство пациенток — 157 (68,8%) — в возрасте 30–34 лет (p < 0,05). Во 2-й группе 105 (91,3%) женщин были в возрасте 35–39 лет и 10 (8,7%) — 40–45 лет (p < 0,05). При этом у пациенток обеих групп имели место указания на неудачные попытки ЭКО в анамнезе, число которых было выше в позднем репродуктивном возрасте (рис.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета стандартных программ Statistica for Windows 5.5. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков с распределением, близким к нормальному (по критерию Колмогорова — Смирнова), применяли t-критерий Стьюдента, для ненормально распределенных величин — критерий U Манна — Уитни. Различия считали достоверными при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе гистологической оценки эндометрия хронический эндометрит (ХЭ) был верифицирован у каждой второй пациентки — 114 (50,0%) женщин — 1-й группы и у 69 (60,0%) участниц 2-й группы (p < 0,05). По условию проведения Территориальной программы ВРТ у всех женщин с ХЭ были выполнены мероприятия по прегравидарному оздоровлению, которые включали антибактериальную терапию при выявлении значимого инфекта, гормональную коррекцию при тонком эндометрии и физиотерапию при фибротических изменениях эндометрия.

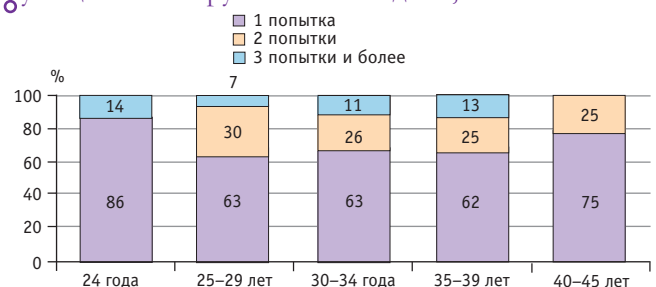
Оценку овариального резерва и выбор протокола индукции суперовуляции осуществляли, исходя из содержания ФСГ и АМГ. Статистически значимых различий между пациентками 1-й и 2-й групп по уровню ФСГ получено не было: он составил 6,2 ± 0,2 мЕД/мл и 6,7 ± 0,3 мЕД/мл соответственно (p > 0,05). Пациентки 2-й группы имели достоверно более низкий уровень АМГ — 3,2 ± 0,5 нг/мл против 4,7 ± 0,5 нг/мл (p < 0,05), что было ожидаемо в связи с их возрастом.

Эффективность использованных протоколов индукции суперовуляции представлена в таблице.

В 1-й группе 140 (61,4%) и во 2-й группе 62 (53,9%) пациентки были простимулированы по короткому протоколу с агонистами ГнРГ, который показал более высокую эффективность по сравнению с длинным протоколом с агонистами ГнРГ и коротким с антагонистами ГнРГ (p < 0,05 для обоих показателей). Нами не получено статистически значимых различий в эффективности длинного протокола с агонистами ГнРГ и короткого протокола с антагонистами ГнРГ у пациенток 1-й группы (p > 0,05). Низкую эффективность продемонстрировало использование длинного протокола с агонистами ГнРГ у женщин позднего репродуктивного возраста (n = 9): у 6 (66,7%) пациенток индукция овуляции не была успешной при показателях АМГ менее 2 нг/мл, у них имелся бедный ответ яичников и отсутствовал должный рост фолликулов, цикл индукции был остановлен. У 3 (33,3%) женщин 2-й группы было получено по 4 ооцита, по 3 эмбриона высокого качества, но из-за тонкого эндометрия (5,6 ± 0,5 мм) пришлось отказаться от ПЭ и провести криоконсервирование эмбрионов.

В 1-й группе при проведении индукции суперовуляции среднее число полученных ооцитов составило 8,4 ± 0,8, СГЯ развился у 14 (6,1%) пациенток, у 2 (0,9%) был отмечен тонкий эндометрий к моменту ПЭ, остановку развития эмбрионов наблюдали у 9 (3,9%) участниц. У 7 (28,0%) из 25 пациенток, у которых использовали длинный протокол с агонистами ГнРГ, выявлена остановка развития эмбрионов, полученных из ооцитов, при СГЯ. Таким образом, сегментирование программ ВРТ и криоконсервация эмбрионов были использованы у 16 (7,0%) пациенток; ПЭ проведен 203 (89,0%) женщинам при средней толщине эндометрия 9,5 ± 0,7 мм, среди них

Рис. Число попыток экстракорпорального оплодотворения в различных возрастных группах у пациенток с трубным бесплодием, %



Эффективность использованных протоколов индукции суперовуляции у обследованных пациенток с трубным бесплодием

Протокол индукции суперовуляции	1-я группа (n = 228)		Процент наступления беременности от числа эмбриопереносов	2-я группа (n = 115)		Процент наступления беременности от числа эмбриопереносов
	абс.	%		абс.	%	
Длинный протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона	25	11,0	16,0*	9	7,8	–
Короткий протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона	140	61,4	40,0*	62	53,9	20,9
Короткий протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона	63	27,6	18,0*	44	38,3	5,1

* Отличие от 2-й группы статистически значимо (p < 0,05).

доля наступления беременности составила 73,9% (n = 150). Беременность наступила у 4 пациенток 24 лет, у 46 в возрасте 25–29 лет и у 100 в возрасте 30–34 лет. Все они имели длительность бесплодия 5 лет и менее.

Во 2-й группе получен статистически значимо меньший ответ яичников, среднее число ооцитов — 5,4 ± 0,5 (p < 0,05). У 6 (5,2%) пациенток со сниженным овариальным резервом (показатель АМГ менее 2 нг/мл) ответ яичников на стимуляцию овуляции не был получен. На этапе проведения эмбриологического протокола остановка развития эмбриона имела место у 20 (17,4%) пациенток. Тонкий эндометрий к моменту ПЭ отметили у 8 (7,0%) женщин, у них сегментировали программу ВРТ и провели криоконсервацию эмбрионов. ПЭ был осуществлен 81 (70,4%) женщине при средней толщине эндометрия 9,3 ± 0,7 мм. Доля наступления беременности в расчете на число эмбриопереносов составила 25,9% (n = 21, из них 20 женщин в возрасте 35–39 лет и 1 женщина в возрасте 40–45 лет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) среди пациенток с трубным бес-

плодием (ТБ) оказалась высокой у женщин оптимального репродуктивного возраста при длительности бесплодия 5 лет и менее (73,9% от числа эмбриопереносов). У пациенток с ТБ в позднем репродуктивном возрасте эффективность программ ВРТ была почти в 3 раза ниже — 25,9% от числа эмбриопереносов.


Применение длинного протокола с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) нецелесообразно у пациенток позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом (показатель антимюллерова гормона (АМГ) менее 2 нг/мл): из 9 женщин, у которых использовали данный протокол, у 66,7% было отмечено торможение роста ооцитов, а у 33,3% за счет антиэстрогенного эффекта агонистов ГнРГ, возникающего в период индукции, имел место тонкий эндометрий, при котором перенос эмбрионов в цикле приходится отменять.

Среди женщин оптимального репродуктивного возраста с нормальным овариальным резервом (показатель АМГ более 2 нг/мл) при длинном протоколе с агонистами ГнРГ у 28,0% (7 из 25) пациенток сегментирование цикла ВРТ было обусловлено синдромом гиперстимулированных яичников и остановкой развития эмбрионов.

ЛИТЕРАТУРА

- Архипова М. П., Хамошина М. Б., Чотчаева А. И., Пуршаева Э. Ш. и др. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2013. № 1 (79). С. 70–74.
- Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / Под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с.
- Буравченко Н. Б., Здановский В. М. Оптимизация условий имплантации эмбрионов при лечении бесплодия с помощью ВРТ // Пробл. репродукции. 2009. № 3. С. 49–53.
- Волкова Е. Ю., Силантьева Е. С., Корнеева И. Е. Влияние физиотерапии на имплантационный потенциал «тонкого» эндометрия // Физиотерапевт. 2012. № 2. С. 14–19.
- Гинекология: национальное руководство / Под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1088 с.
- Зайнетдинова Л. Ф. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями // Вестн. ЮУрГУ. 2010. № 6. С. 33–36.
- Зулумян Т. Н., Хамошина М. Б., Петрова В. Д., Плаксина Н. Д. и др. Овариальный резерв в динамике у девушек-подростков и молодых женщин после хирургического лечения по поводу доброкачественных болезней яичников // Вестн. РУДН. Серия «Медицина». 2012. № 6. С. 115–120.
- Келлэт Е. П., Шуршалина А. В., Корнеева И. Е. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2010. № 2. С. 16–20.
- Корсак В. С., Балахонов А. В., Бичева Н. К. Руководство по клинической эмбриологии: сделано в МЦРМ / Под ред. В. С. Корсака. М.: МК, 2011. 224 с.
- Макаров И. О., Овсянникова Т. В., Шеманова Т. В., Куликов И. А. и др. УЗ-диагностика при бесплодии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. № 2. С. 20–22.
- Слепнева Г. З., Хоменко Н. В., Елизарьева Т. Ю. Развитие службы материнства и детства. Организация акушерско-гинекологической помощи в Красноярском крае: информ. письмо. Красноярск, 2014. 62 с.
- Токова З. З., Корнеева И. Е., Медведева Е. Н., Баранов И. И. и др. Гинекологический анамнез женщин, поступивших для лечения в программы вспомогательных репродуктивных технологий // Гинекология. 2013. Т. 15. № 5. С. 56–58.
- Элдер К., Дэйл Б. Экстракорпоральное оплодотворение. М.: МЕДпресс, 2008. 304 с.
- Chen S. L., Ye D. S., Chen X., Yang X. H. et al. Circulating luteinizing hormone level after triggering oocyte maturation with GnRH agonist may predict oocyte yield in flexible GnRH antagonist protocol // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27. N 5. P. 1351–1356.
- Eaton J. L., Lieberman E. S., Stearns C., Chinchilla M. et al. Embryo culture media and neonatal birthweight following IVF // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27. N 2. P. 375–379.

16. Fatemi H. M., Popovic-Todorovic B., Ameryckx L., Bourgain C. et al. *In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis // Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. N 4. P. 1293.e9–11.
17. Geraedts J. P. M., Gianaroli L. *Embryo selection and IVF // Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. N 9. P. 2876.

18. Hardarson T., Ahlström A., Rogberg L., Botros L. et al. *Non-invasive metabolomic profiling of Day 2 and 5 embryo culture medium: a prospective randomized trial // Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. N 1. P. 89–96.
19. Magli M. C., Jones G. M., Lundin K., van den Abbeel E. *Atlas of human embryology: from oocytes to preimplantation embryos // Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. Suppl. 1. P. Si1–93. 

Библиографическая ссылка:

Базина М. И., Сыромятникова С. А., Емельянова Е. Ю., Савалова Н. С. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в Красноярском крае // Доктор.Ру. Гинекология. 2015. № 11 (112). С. 8–12.

Антикоагулянтная терапия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий

А. В. Мурашко, А. А. Мурашко

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: обобщение использования низкомолекулярных гепаринов на основе международных рекомендаций, описание возможных механизмов действия гепарина как средства, способствующего успешной имплантации.

Основные положения. Рассмотрены патогенетические механизмы изменения гемостаза при стимуляции яичников, взаимосвязь нарушений в системе гемостаза и неблагоприятных перинатальных исходов. Приведены международные рекомендации по антикоагулянтной терапии при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, описано возможное регулирующее действие гепарина на гемостатические реакции, связанные с миграцией, имплантацией оплодотворенной яйцеклетки, развитием эмбриона и, соответственно, с искусственным оплодотворением.

Заключение. В настоящее время назначение антикоагулянтной терапии при использовании вспомогательных репродуктивных технологий должно быть основано на существующих международных рекомендациях. Применение гепарина увеличивает частоту беременности у женщин с повторными неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения и тромбофилией. Однако необходимы дополнительные исследования, которые подтвердили бы этот потенциал гепарина (в том числе его низкомолекулярных фракций).

Ключевые слова: гепарин, вспомогательные репродуктивные технологии, тромбофилия.

Use of Anticoagulation Therapy in Assisted-Reproductive Technologies

A. V. Murashko, A. A. Murashko

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To summarize the use of low-molecular heparins, based on international guidelines, and to describe the possible mechanisms underlying the positive effects of heparin as an agent facilitating implantation.

Key Points: This review focuses on the pathogenic pathways that underlie the changes in hemostasis that accompany ovarian stimulation and the association between hemostasis disturbances and adverse perinatal outcomes. The review includes international guidelines on the use of anticoagulants in assisted-reproductive technologies and describes the possible regulatory effects of heparin on hemostasis responses associated with the migration and implantation of fertilized eggs, embryo development and, thus, with assisted-reproductive techniques.

Conclusion: Today, the use of anticoagulants in patients undergoing assisted-reproductive technologies should be based on current international guidelines. Heparin increases the pregnancy rate in women with a history of repeated in-vitro-fertilization failures and thrombophilia. However, further studies are required to confirm these potential effects of heparin (including its low-molecular-weight fractions).

Keywords: heparin, assisted-reproductive techniques, thrombophilia.

В повседневной медицинской практике все шире используют ВРТ. Но если первоначально отмечались стремительные успехи и повышалась эффективность применения методов ВРТ, то в последнее время коэффициент рождаемости достиг фазы плато [6]. Кроме того, растет осознание повышенного риска осложнений в перинатальном периоде у женщин, забеременевших с помощью ВРТ [3]. В настоящее время все большее внимание уделяется увеличению количества и улучшению качества ооцитов, эмбрионов, повышению частоты имплантации и успешных перинатальных исходов.

Одна из стратегий — применение гепарина у всех пациенток, воспользовавшихся ВРТ, сейчас он успешно использует-

ся у женщин с приобретенной тромбофилией [2, 16]. Гепарин может снижать риск тромбоза при искусственной стимуляции яичников, модулировать фундаментальные физиологические процессы, необходимые для миграции, адгезии и имплантации оплодотворенной яйцеклетки, дифференцировки и инвазии трофобласта, благодаря неантикоагулянтным эффектам [15].

Цель данного обзора: обобщение использования низкомолекулярных гепаринов на основе международных рекомендаций, описание возможных механизмов действия гепарина как средства, способствующего успешной имплантации.

Мурашко Алексей Андреевич — студент 5-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Мурашко Андрей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: murashkoa@mail.ru