

Г.В. Стрелко, к.м.н., Інститут генетики репродукції, м. Київ

Клінічне значення оцінки оваріального резерву в жінок, які страждають на безпліддя

Продовження. Початок на стор. 35.

при СПКЯ (більше 20 фолікулів в обох яєчниках) і так звані модифіковані протоколи у разі дуже низького резерву (2-4 фолікули).

Базальний рівень естрадіолу

Збільшений базальний рівень естрадіолу дає змогу передбачити знижену відповідь на стимуляцію в циклах ДРТ, навіть коли базальний рівень ФСГ нормальний (Evers et al., 1998). Серед жінок віком 24-50 років з регулярним менструальним циклом не знайдено відмінностей у рівнях естрадіолу на 2-3-й день менструального циклу й не продемонстровано статистично значимої різниці стосовно старіння.

Клінічне значення вимірювання базального Е2 для визначення оваріального резерву викликає дискусії, воно більш доцільне у поєднанні з визначенням ФСГ, АМГ, ПАФ.

Об'єм яєчників

У жінок з маленькими яєчниками (<3 см) частота зняття з програм ЕКЗ вища (Sharara, McClamrock, 1999). Було також продемонстровано, що маленький об'єм яєчників співвідноситься з кількістю фолікулів, але не з числом отриманих під час пункції ооцитів (Tomas et al., 1997). Кореляція була знайдена між об'ємом яєчників й успіхом у програмах ДРТ (Syrop et al., 1995; Lass et al., 1997). Крім того, автори досліджень дають різні визначення нормального об'єму яєчників в окремих вікових групах.

Біопсія яєчників

Біопсія яєчників (Lambalk et al., 2004) не визнана корисним тестом для визначення оваріального резерву. Крім того, що вищезгадана методика є інвазивною, теоретично вона може давати невідомі негативні наслідки, такі як атрофічні зміни в яєчнику. Зважаючи на неоднорідний розподіл фолікулів у яєчнику, біопсія не може бути надійним тестом для оцінки репродуктивного старіння. Використання біопсії яєчників у прогнозуванні ймовірності настання вагітності не досліджена.

Динамічний тест із кломіфену цитратом

На 2-3-й день циклу визначають рівень ФСГ й Е2. Потім жінка приймає 100 мг кломіфену цитрату протягом 5 днів, і на 10-й день циклу повторно визначають рівень Е2 і ФСГ. При значеннях ФСГ на 3-й і 10-й день циклу менше 12 мМО/мл й Е2 менше ніж 75 пг/мл на 3-й день циклу оваріальний резерв вважають нормальним. Треба зауважити, що порогові значення ФСГ й Е2 можуть відрізнятися залежно від лабораторії.

Так, під час вивчення популяції жінок, які страждали на безпліддя з аномальним значенням тесту, тобто зі зниженим оваріальним резервом (n=236), було виявлено, що 3% з них були віком до 30 років, 7% — 30-34 роки, 10% — 35-39 років і 26% — 40 років і старші (R.T. Scott, 1993). Подібні результати з виявлення зниженого оваріального резерву в популяції продемонстрували й інші автори.

Підсумовуючи вищесказане, про зниження активності яєчників можна говорити в разі:

- ◆ ФСГ >10 (15-20) мМО/мл;
- ◆ АМГ <1-0,5 пг/мл;
- ◆ інгібіну В <45 пг/мл;
- ◆ віку >40 років;
- ◆ невеликої кількості антральних фолікулів (2-4);
- ◆ поганої відповіді під час попередніх спроб;
- ◆ збільшеної маси тіла.

За даними різних авторів, серед пацієнток, яким проводили лікувальні програми із застосуванням ДРТ, частота зниженої відповіді (тобто у них не отримали адекватної кількості зрілих фолікулів і/або відповідного рівня естрадіолу після стимуляції) залежно від застосованих критеріїв становить 5-23% (Ben-Rafael et al., 1991).

Ефективність ДРТ у пацієнток зі зниженою відповіддю становить 3-20%, що нижче, ніж у жінок з нормальною відповіддю (30-45%). Водночас серед таких пацієнток спостерігають високий відсоток зняття з програми через відсутність яйцеклітин або зниженої якості ембріонів: 24-68% (Tanbo et al., 1990). Частота самовільних абортів серед слабких відповідачів (M.L. Naadsma, 2010) віком понад 36 років статистично вища, що підтверджує зв'язок між кількістю ооцитів, відповіддю на стимуляцію і якістю яйцеклітин. Під час проведення ДРТ у таких пацієнток, як правило, спостерігається:

- ◆ знижена чутливість до ФСГ, ЛГ (особливості рецепторного апарата: генетично зумовлені, набуті);
- ◆ збільшення тривалості стимуляції;
- ◆ збільшення сумарної дози ФСГ під час стимуляції;
- ◆ зниження якості ооцитів;
- ◆ знижений потенціал до росту, розвитку й імплантації ембріонів.

Про збільшений оваріальний резерв можна говорити у разі:

- ◆ АМГ >3 нг/мл;
- ◆ молодого віку;
- ◆ великої кількості антральних фолікулів (>20);
- ◆ збільшеного об'єму яєчників;
- ◆ синдрому гіперстимуляції яєчників у попередніх циклах стимуляції.

У таких випадках лікар обов'язково має враховувати збільшений ризик синдрому гіперстимуляції яєчників у разі призначення стимулюючої терапії та можливі шляхи його попередження.

Висновки

1. Жінок віком 20-30 років необхідно інформувати про невідворотне зниження фертильності з віком (після 37-40 років), у тому числі в разі застосування ДРТ. Єдина методика ДРТ, успішність якої не знижується з віком, — це лікування із застосуванням яйцеклітин донора.

2. Зважаючи на зниження фертильності після 35 років і збільшення терміну, необхідного для настання вагітності в такому віці, жінок старшого віку необхідно направити на обстеження з приводу безпліддя в разі відсутності вагітності через 6 місяців безуспішних спроб.

3. Визначення оваріального резерву має бути запропоноване жінкам віком ≥35 або <35 років у разі наявності факторів ризику зменшеного оваріального резерву, наприклад один яєчник, попередні хірургічні втручання на яєчниках, слабка відповідь на стимуляцію, попередня хіміотерапія або опромінення, безпліддя нез'ясованого генезу.

4. Визначення оваріального резерву перед проведенням ДРТ може бути корисним, але не дає змоги передбачити вірогідність настання вагітності в разі низьких показників.

5. Частота настання вагітності у разі проведення стимулюючої терапії низька у жінок віком понад 40 років. У разі відсутності вагітності після декількох циклів гормональної стимуляції яєчників необхідно запропонувати ЕКЗ, адже сьогодні цей метод лікування безпліддя дає найкращі результати за найкоротший термін.

6. Єдине ефективне лікування у разі виснаження функції яєчників або їх старіння — донатія ооциту. Жінкам зі зменшеним оваріальним резервом необхідно запропонувати донатію ооциту, оскільки цей метод є набагато ефективнішим у таких пацієнток, ніж гормональна стимуляція або ЕКЗ з власними яйцеклітинами.

7. Жінок треба інформувати про збільшений ризик спонтанного переривання вагітності й підвищення частоти хромосомних аномалій з віком. У разі настання вагітності жінкам старшого віку бажано рекомендувати пренатальний скринінг у спеціалізованих центрах.

3

О.В. Грищенко, д.м.н., професор, Харьковская медицинская академия последипломного образования,

Многоплодная беременность

В последние десятилетия все чаще поднимаются вопросы о необходимости развития системы акушерского сопровождения для обеспечения безопасного материнства. Успешная демографическая политика государства возможна лишь при создании таких условий, при которых каждая наступившая беременность закончилась бы рождением живых здоровых детей. В обществе сложилась тенденция к сохранению значительно повышенного уровня бесплодия в популяции, в связи с чем широко внедряются современные методы его лечения. Это привело к тому, что параллельно наблюдается несколько объективных факторов, которые серьезно могут влиять на целый ряд акушерских показателей. В большей степени это касается возникновения и развития многоплодной беременности (МБ), являющейся вариантом нормы, когда в матке прикрепляются и развиваются два и более эмбриона.

Данные мировой статистики свидетельствуют о существенных различиях в частоте наступления МБ у разных народов. Так, низкий уровень МБ (2-7 на 1000 беременностей) регистрируется в странах Дальнего Востока (Япония, Тайвань, Гавайи), а высокий (более 20 на 1000 беременностей) — в части стран Африки, особенно в Нигерии, на Сейшельских островах, в Зимбабве. Достаточно высок он и в части Трансвааля, Америки, на Багамских островах, в Доминиканской Республике, на Ямайке. Россия относится к группе стран с низким показателем многоплодных родов. По данным официальной статистики МЗ РФ, доля многоплодных родов в последние годы менялась незначительно. Она составляла 7,6 и 7,4 на 1000 родов в 1994 и 1998 гг. соответственно. Причем двойни среди МБ составляли около 99%. После 1980 года на 50% увеличилась частота двоен, а троен и большего количества плодов выросла на 40%. В Украине также прослеживается подобная тенденция. Так, согласно данным литературы, начиная с 2000 года в Украине фиксируется рост количества случаев МБ на 30%. При этом только за последние пять лет количество МБ возросло более чем на 20%, а также и тройняшек — их стало рождаться на 21% больше, чем раньше. В Украине регистрируется показатель МБ 8,7 на 1000 родов.

Этому факту есть вполне доказательные научные объяснения. Не последнее место среди факторов, способствующих рождению близнецов, занимает наследственность, которая в большей мере передается по женской линии. Известно, что в семьях, где есть близнецы, этот феномен, как правило, повторяется в поколениях. Изменения в социуме привели к тому, что многие женщины сегодня не торопятся выполнять свою очень важную функцию — рождение детей, а откладывают ее реализацию на более поздний возраст. При этом природа, перестраховываясь, преподносит вечно занятую маме сюрприз — в виде двоих, а то и троих деток сразу! Медики этому рады, но и очень встревожены, ведь риск осложнений при МБ также возрастает и зависит как от количества плодов в матке, так и прямо пропорционален возрасту женщины. Так, вероятность материнской смерти во время МБ почти в три раза выше, чем при обычной беременности.

Определенным образом влияют на появление МБ также нарушения менструального цикла у женщин и различные формы бесплодия. Это связано с тем, что эти пациентки в процессе терапии основного заболевания получают различные виды гормонального лечения, а многие из них и стимуляцию овуляции. Одной из причин МБ может явиться и гормональная контрацепция, так как после ее отмены наблюдается так называемый эффект рикошета. При этом у совершенно здоровых женщин чаще

возникает суперовуляция. Не последнее место среди факторов, резко увеличивающих вероятность наступления МБ, занимает широкое внедрение современных репродуктивных технологий. Так, проведение программы IVF повышает вероятность беременности двойней в 20 раз, а тремя и более плодами — в 400 раз. Это связано с тем, что поначалу для большей эффективности программы ЭКО специалисты проводили перенос достаточно большого количества эмбрионов. В результате значительно увеличилось количество двоен, а также троен и большего количества плодов, что привело к заметному росту акушерских осложнений. Не вызывает сомнения тот факт, что количество акушерских осложнений при МБ находится в прямой зависимости от количества плодов, в той же мере это касается и значительного повышения рисков и для плодов (маловесность, глубокая незрелость, недоношенность, дыхательные расстройства и др.). Исходя из этого, в последние годы репродуктологи ограничили число переносимых эмбрионов. Так, в Украине стараются переносить не более двух эмбрионов, если нет каких-либо отягощающих факторов.

Принципиальным моментом является также то, о каком виде МБ идет речь. Различают однойцовых и двуйцовых близнецов. Однояйцовые (монозиготные близнецы) появляются, как правило, в результате деления из одной яйцеклетки и оплодотворены одним сперматозоидом. В течение первых двух недель беременности происходит расщепление зиготы на две симметричные генетически идентичные половинки, которые имеют одинаковый наследственный потенциал, хотя развиваются самостоятельно и всегда похожи (полиэмбриония), и являются однополыми. У них единая плацента. Если процесс расщепления, который происходит после 13-го дня развития, не приводит к полному разделению близнецов, как следствие, возникают осложнения в виде сращения (сиамские близнецы), формирования аномалий развития плода. Генотип монозиготных близнецов идентичен на 100%.

Двуйцовые (дизиготные) близнецы составляют две трети всех МБ и зачастую несут наследственный характер. Они возникают из двух яйцеклеток, образовавшихся как в одном, так и в разных фолликулах (полиовуляция). Возможно также оплодотворение двух и более яйцеклеток, созревающих в одном фолликуле. Дизиготные близнецы (братья, сестры) рождаются одновременно и имеют 50% общих генов. Они могут быть как одно-, так и разнополыми в отличие от монозиготных.

С биологической точки зрения, МБ характерна в большей мере животному миру, и для этого имеются различные биологические механизмы. В то же время, возникая у человека, многоплодие предъявляет повышенные требования

Н.Г. Грищенко, д.м.н., Харьковский национальный медицинский университет

В современном акушерстве: проблемы ведения и родоразрешения

к организму матери и повышает биологические риски для плодов. Это диктует необходимость создания соответствующего акушерского сопровождения беременных, вынашивающих двоен, троен и т.д. Особенность многоплодия заключается в том, что в зависимости от количества плодов в значительной мере возрастает и количество осложнений как для матери, так и для плода, а сама беременность относится к группе высокого акушерского риска. Это вызвано тем, что к организму матери предъявляются повышенные требования. И если мы говорим о том, что беременность — это не болезнь, а физиологический процесс, то в случае многоплодия различные осложнения гестационного процесса наблюдаются у 70-80% женщин. В Украине уже несколько лет успешно работает Программа «Здоровье матери и ребенка» (швейцарско-украинский проект), в рамках которой был подготовлен пакет учебных документов, основанных на данных доказательной медицины, позволяющий акушерам-гинекологам в значительной мере улучшить исходы МБ и спасти многие жизни.

Особенность материнской заболеваемости при МБ определяется значительным ростом частоты таких акушерских осложнений, как преэклампсия, анемии беременных, возникновение гестационного диабета, пиелонефрита. Среди наиболее часто наблюдаемых осложнений МБ следует отметить угрозу прерывания беременности и преждевременных родов (в 30-50% случаев МБ). Причиной этого могут быть как гормональные нарушения, так и механический фактор (неестественно быстрый рост матки), с которым миометрию трудно самостоятельно справляться. Часто эти процессы усугубляются развитием многоводия как у одного, так и у двух плодов. Результатом этого является преждевременное отхождение околоплодных вод, ведущее в свою очередь к досрочному завершению беременности. К сожалению, плоды не всегда готовы к этому моменту, а также к возникновению преждевременного отделения нормально расположенной плаценты. Все эти патологические изменения могут приводить к возникновению после родовых кровотечений.

Принципиально важным в ведении МБ является ее диагностика. Для улучшения исходов родоразрешения следует всем пациенткам проводить УЗИ в сроке 10-13 нед беременности с целью определения жизнеспособности, количества плодов (одноплодная или многоплодная), определения толщины воротникового пространства (анеуплоидия), выявления других врожденных пороков развития и точного определения срока гестации.

Важным с точки зрения выбора оптимальной тактики ведения беременности при многоплодии является определение хориальности. Точность определения хориальности при МБ выше до 14 нед беременности, чем после. Это бывает не всегда возможно технически, а при больших сроках гестации практически невыполнимо. Поэтому если хориальность установить не удастся или есть сомнения в отношении точности диагностики, УЗИ следует повторить с участием специалиста более высокого класса и как можно скорее. Это связано с тем, что монохориальная двойня в сравнении с дихориальной сопровождается более высоким риском:

- перинатальной смерти (в 2,3 раза);
- внутриутробной гибели плода после 32 нед беременности (в 8 раз);
- выраженного дискордантного роста плодов (на 23%);
- некротизирующего энтероколита (в 4 раза);
- врожденных пороков развития.

Кроме вышеперечисленных осложнений, которые могут оказывать влияние на исход МБ, существуют также возможные специфические осложнения. Наиболее серьезным является синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ), встречающийся у 10-20% всех монохориальных двоен. Другим серьезным осложнением является синдром близнецовой эмболии. С внедрением плода у акушеров появилась возможность положительно влиять на эти состояния и тем самым улучшать конечный результат при МБ.

С учетом имеющихся физиологических особенностей, при МБ существует ряд моментов в акушерском сопровождении, которые должны быть учтены врачами женских консультаций и включать как базовые, так и специфические подходы. При МБ будущая мама должна посещать приемы у врача женской консультации при нормальном течении 1 раз в месяц до 28 нед беременности, 2 раза в месяц — до 34 нед и 1 раз в 7-10 дней с 34 нед беременности. При физиологическом течении гестационного процесса общее количество посещений женской консультации составляет 15-17 раз. У беременных с МБ высокого риска частота посещений женской консультации должна определяться индивидуально. В то же время из-за особенностей течения беременности при вынашивании нескольких плодов возрастает частота госпитализаций в 6 раз (по сравнению с одноплодной). Что касается специфических подходов, они напрямую зависят от хориальности и возникновения обусловленных этим осложнений, поэтому наибольшие отличия касаются ведения моно- и дихориальных двоен.

Особенности, заложенные в самом факте МБ, диктуют необходимость более тесного контакта врача-акушера и будущей мамы. С ранних сроков женщина должна быть доступно информирована о таких моментах, как:

- особенность течения беременности при многоплодии;
- наиболее частые осложнения МБ;
- особенности антенатального наблюдения и необходимых лечебно-диагностических вмешательств.

Эти же особенности следует учитывать и при проведении занятий в «Школе ответственных родителей», где во время соответствующих занятий беременной/супружеской паре необходимо предоставлять информацию об особенностях течения родов и дальнейшего наблюдения и ухода за двумя новорожденными (грудное вскармливание и др.).

При ведении беременности у женщин, которые вынашивают МБ, особое внимание следует уделять и соответствующему консультированию. Женщина с МБ должна быть в достаточной мере и доходчиво информирована об особенностях развития МБ и знать о тех рисках, которые в ней заложены. Поэтому с будущей матерью следует обсуждать тактику ее поведения при появлении угрожающих симптомов:

- боль внизу живота;
- кровянистые выделения из половых путей;

- слабость, потеря сознания и др.;
- уменьшение двигательной активности плодов;
- тошнота, рвота, головная боль;
- нарушения зрения;
- жажда, уменьшение мочевыделения;
- внезапные отеки рук, ног, лица.

Появление хотя бы одного из опасных симптомов является показанием к срочной госпитализации.

Поскольку известны наиболее часто встречающиеся осложнения при МБ, для внедрения в практику акушеров-гинекологов предложены конкретные мероприятия, которые могут положительно влиять на течение беременности. Согласно мировому опыту при многоплодии следует проводить превентивную антианемическую терапию, которую назначают после 12 нед беременности (один из препаратов железа в дозе 60-100 мг/сут). Это достоверно снижает частоту выявления уровня гемоглобина 100 г/л и менее в поздних сроках беременности. Одновременно следует назначать фолиевую кислоту — 400 мкг/сут, что позволяет снизить частоту дефектов нервной трубки у плодов на 72% при длительности назначения 6 мес.

Очень важным моментом в ведении МБ являются мероприятия по профилактике преэклампсии при МБ. С этой целью следует рекомендовать беременным употребление препаратов Са 1 г/сут (в перерасчете на элементарный кальций) начиная с 16 нед беременности, что достоверно снижает частоту таких осложнений, как гипертензия — на 30%, преэклампсия — на 52%. Максимальный эффект наблюдается у беременных в группе высокого риска. Так, частота преэклампсии среди этих женщин снижается на 80%, а тяжелой материнской заболеваемости и смертности — на 20%. Помимо назначения Са, для профилактики преэклампсии следует рекомендовать употребление беременными низких доз аспирина (50-150 мг/сут) после 20 нед беременности. Это также приводит к достоверному снижению частоты преэклампсии на 13% и особенно показано у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей, пороками сердца, протезами клапанов сердца и т.д.

Очень серьезную проблему при вынашивании МБ представляет борьба с невынашиванием. Угроза прерывания очень часто осложняет гестационный процесс у этой группы беременных. Общие принципы терапии аналогичны общепринятым, однако имеются и определенные особенности. Они заключаются в необходимости более частого назначения препаратов прогестерона для получения токолитического эффекта. Для большей эффективности сохраняющей терапии необходимо обучать беременных мониторингу сократительной активности матки. Одной из особенностей ведения МБ является необходимость проведения трансвагинальной цервикометрии в динамике. В норме длина шейки матки во втором триместре является относительно постоянной величиной. По данным разных авторов, она составляет в среднем 35 мм (или не менее 30 мм). Чем меньше длина шейки матки, тем выше риск преждевременных родов. Исходя из этого, цервикометрию следует рассматривать как метод профилактики преждевременных родов при МБ.

Вместе с тем доказательная медицина указывает на неэффективность либо вред мероприятий, таких как:



О.В. Грищенко

госпитализация и постельный режим, профилактическое назначение токолитиков, наложение шва на шейку матки, который не только не улучшает сохраняющую терапию, но и повышает риск преждевременных родов при МБ более чем в два раза.

Помимо общепринятого базового ведения беременности, при многоплодии имеются и специфические подходы, которые касаются как дихориальной, так и монохориальной двойни (тройни). Особенностью в ведении дихориальной двойни является необходимость повторных УЗИ (фетометрия) в сроке 26, 30, 33 и 36 нед для исключения либо своевременного выявления дискордантного роста одного из плодов. В случае неосложненного течения беременности УЗИ должно проводиться каждые 2-3 нед, начиная с 16 нед беременности. Цель УЗИ между 16 и 24 нед беременности — выявление, в первую очередь, СФФТ. В сроках после 24 нед беременности, когда редко встречаются первые признаки СФФТ, основная задача исследования — обнаружить возможное многоводие одного либо обоих плодов и/или дискордантный рост плода. При возникновении данного осложнения беременная нуждается в наблюдении в специализированном лечебном учреждении и проведении соответствующих лечебных мероприятий. Важно проводить также цервикометрию.

Как показали многочисленные наблюдения, в сроке 34-36 нед необходимо обследовать беременную для своевременного выбора способа родоразрешения, а также тактики ведения родов. Плановые роды должны быть проведены в полные 37-38 нед. Способ родоразрешения зависит от многих факторов, и поэтому выбор проводится в каждом конкретном случае индивидуально. Доказано, что наименьший риск перинатальной смертности и заболеваемости для дихориальной двойни наблюдается в сроке 36-38 нед беременности. При выборе сроков родоразрешения следует исходить из того, что даже при неотгощенной МБ существует риск непредвиденной антенатальной гибели плода (4,3%), несмотря на интенсивность наблюдения. Поэтому оптимальным сроком для родоразрешения следует считать полные 36-37 нед, если нет показаний для более раннего родоразрешения.

Таким образом, ведение МБ сопряжено с целым рядом акушерских рисков, поэтому наблюдение и акушерское сопровождение должно осуществляться опытным специалистом, а родоразрешение желательно выполнять в условиях перинатального центра из-за высокого риска рождения недоношенных (незрелых) детей, которые нуждаются в высокотехнологичном неонатальном пособии.