



## Зульфия Ходжаева

врач акушер-гинеколог, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник II акушерского отделения патологии беременных ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН им. Академика В.И. Кулакова», Россия

# Тактика ведения беременности после ЭКО

**По статистике сегодня** благоприятный исход беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) составляет 73,1% случаев, при этом на долю преждевременных родов (24–36 недель) приходится 33,6%. Частота показателя «take baby home», по данным Международного регистра результатов лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (1998), как правило, не превышает 6–19% из расчета на перенос эмбрионов и 56–78% из числа всех клинически подтвержденных беременностей.

**В связи с этим** оптимизация акушерской тактики ведения беременности после ЭКО – актуальная проблема. Но для повышения шансов наступления беременности, ее нормального течения и благоприятного исхода внимание врачей должно быть обращено на этап подготовки к «непорочному» зачатию. В этот период следует провести обследование супружеских пар: кариотипирование и HLA-I- и HLA-II-типирование, иммунофе-

нотипирование клеточного и гуморального звеньев иммунитета (клетки CD56+16+, CD19+5+, иммуноглобулины IgA, IgM, IgG), определение уровня блокирующих антител в смешанной культуре лимфоцитов, интерферонового статуса; УЗ-картирование матки в I и середине II фазы менструального цикла с целью определения кровотока в различных сосудистых зонах матки, исследование системы гемостаза.

**Особенности течения беременности** определяются предшествующей гормональной нагрузкой, наличием аутоантител (антитиреоидных, анти-ЧХГ и др.). В I триместре характерна угроза прерывания беременности с кровянистыми выделениями из половых путей часто в результате низкой плацентации, отслойки хориона с образованием ретрохориальных, ретроамниотических гематом. Причины угрозы прерывания разнообразны, но делятся на три группы: иммуногенетические, эндокринные и инфекционно-воспалительные.



**Причины угрозы прерывания разнообразны, но делятся на три группы: иммуногенетические, эндокринные и инфекционно-воспалительные**



Среди иммуногенетических причин выделяют совместимость по системе HLA, особенно II класса, наличие «малых форм» хромосомных изменений у супружов вследствие их полиморфизма (так называемые «особенности кариотипа»), аутоантителообразование к чХГ, циркуляцию

**Причиной угрозы прерывания беременности могут быть циркуляция АФА определенных классов (фосфотидилсерина и фосфотидилхолина, играющих роль «клейя» при формировании и адгезии синцитиотрофобlasta) и ВА**

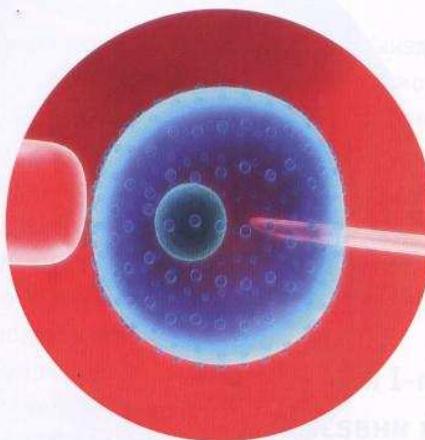


волчаночного антикоагулянта (ВА) и антифосфолипидных антител (АФА), дисбаланс провоспалительных и регуляторных цитокинов, тесно связанный с активацией вирусно-бактериальной инфекции и активацией внутрисосудистого тромбогенеза.

Иммуногенетические факторы через каскад цитокиновых реакций влияют на гормональный фон беременной.

**При совместимости по HLA-системе** показано продолжение начатой в периоде предгестационной подготовки иммунотерапии отцовскими или донорскими лимфоцитами каждые четыре недели, до 12–14-й недели беременности. Надо отметить, что в настоящее время подвергается критике применение лимфоцитов донора не с точки зрения эффективности, а с этической точки зрения и риска инфицирования. В качестве альтернативной терапии возможно применение иммуноглобулина (интраглобин или интратект по 50 мл дважды через день в/в капельно) через каждые четыре недели.

**Аутоиммунизация к чХГ** обусловлена, с одной стороны, предшествующим эндокринным заболеванием (чаще наружным генитальным эндометриозом), а с другой стороны, назначением гонадотропинов в программе стимуляции суперовуляции и переноса эмбриона. Предполагается, что антитела к чХГ продуцируют клон клеток CD19+5+. При повышении уровня этих клеток увеличено содержание аутоантител к гормонам, имеющим важнейшее значение для нормального развития беременности: эстрadiола, прогестерона, хорионического гонадотропина (Beer A.E. и соавт. 1996), вследствие чего среди прочих дисгормональных нарушений (неадекватная реакция на стимуляцию овуляции, синдром «рецистентности яичников», преждевременное «старение» яичников и преждевременная менопауза) отмечается недостаточность лuteиновой фазы. Помимо непосредственного влияния на перечисленные гормоны, отмечается медленный прирост чХГ, повреждение желточного мешка, появление субхориальных гематом, недостаточность в подготовительных к имплантации реакций в эндометрии и децидуальной ткани: децидуальном воспалении и некрозе, в нарушении образования фибринолиза и избыточном отложении фибринолиза; нарушении процессов плацентации. Но существует мнение, что аутоантителообразование к ХГЧ является вариантом антифосфолипидного синдрома.



**При подтверждении** факта беременности лабораторными данными (показатели эстрадиола и  $\beta$ -субъединицы ЧХГ) проводится определение уровня аутоантител к ЧХГ и исследование системы гемостаза. В случае преимущественного повышения агрегационной активности тромбоцитов используются антиагреганты (курантил в дозе 75–150 мг в сутки, со II триместра беременности – аспирин по 500 мг через день или тромбо АСС по 100 мг ежедневно в течение 14 дней).

## Угроза прерывания беременности в ранние сроки при наличии ретрохориальных гематом связана также с повышенным уровнем в эндометрии клеток-естественных киллеров (CD56+16+)



**При вовлечении** в патологический процесс плазменного звена применяются низкомолекулярные гепарины (эноксапарин (клексан) по 0,4 мл подкожно) под контролем гемостазограммы.

**Причиной угрозы прерывания** беременности могут быть циркуляция АФА определенных классов (фосфотидилсерина и фосфотидилхолина, играющих роль «клея» при формировании и адгезии синцитиотрофобласта) и ВА. Аутоантитела к фосфолипидам могут возникать под влиянием экзогенных (инфекционных) и эндогенных стимулов. Экзогенные стимулы, как правило, ведут к образованию транзиторных антител, которые не вызывают тромбоэмбологических осложнений (например, антитела, образующиеся при реакции Вассермана).

**Качественным проявлением действия** определенных уровней как «иммунных» так и «инфекционных» аутоантител к фосфолипидам на состояние гемостаза является ВА. В ряде случаев под влиянием рациональной противовоспалительной терапии циркуляция ВА прекращается.

**Угроза прерывания беременности** в ранние сроки при наличии ретрохориальных гематом связана также с повышенным уровнем в эндометрии клеток-естественных киллеров (ЕК) (CD56+16+). Эти клетки направляют материнский ответ через Т-хелперы I типа (Th-I) с образованием высокого уровня провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и  $\gamma$ -ИНФ, в то время как при физиологическом течении беременности преобладает иммунный ответ материнского организма на трофобласт, опосредованный Т-хелперами II типа (Th-II), производящими IL-4, IL-3, IL-13 и другие регуляторные цитокины при низком уровне лимфоцитов CD56+16+. Нормальный баланс между Th-I и Th-II способствует успешной инвазии трофобласта и плацентации. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов обладает не только прямым эмбриотоксическим действием, но и ограничивает инвазию трофобласта и задерживает нормальное развитие плаценты, в связи с чем, снижается продукция гормонов и ростовых протеинов. Кроме того, Th-I цитокины усиливают протромбиназную активность и активируют механизмы коагуляции, вызывают тромбозы и отслойки трофобласта с образованием ретрохориальных гематом. При сохранении беременности в этих случаях появляется высокий риск формирования плацентарной недостаточности.

**При отслойке хориона** или плаценты показана гемостатическая терапия. С большим успехом применяются селективные ингибиторы фибринолиза – транексамовая кислота (в/в капельно или в таблетках по 250–500 мг трижды в сутки), ангиопротектор этамзилат (дицилон по 2 мл в/м 2–3 раза в день или по 1 таблетке трижды в день) до остановки кровотечения. После организации гематомы с целью восстановления локальной гемореологии назначаются препараты системной энзимотерапии (вобэнзим).



по 3 драже 3 раза в день) для быстрейшего рассасывания гематомы.

**Следует особо отметить**, что усиление гормональной терапии при наличии кровянистых выделений патогенетически не оправданно, а, наоборот, оказывает противоположное действие (вследствие усугубления гемостазиологических нарушений).

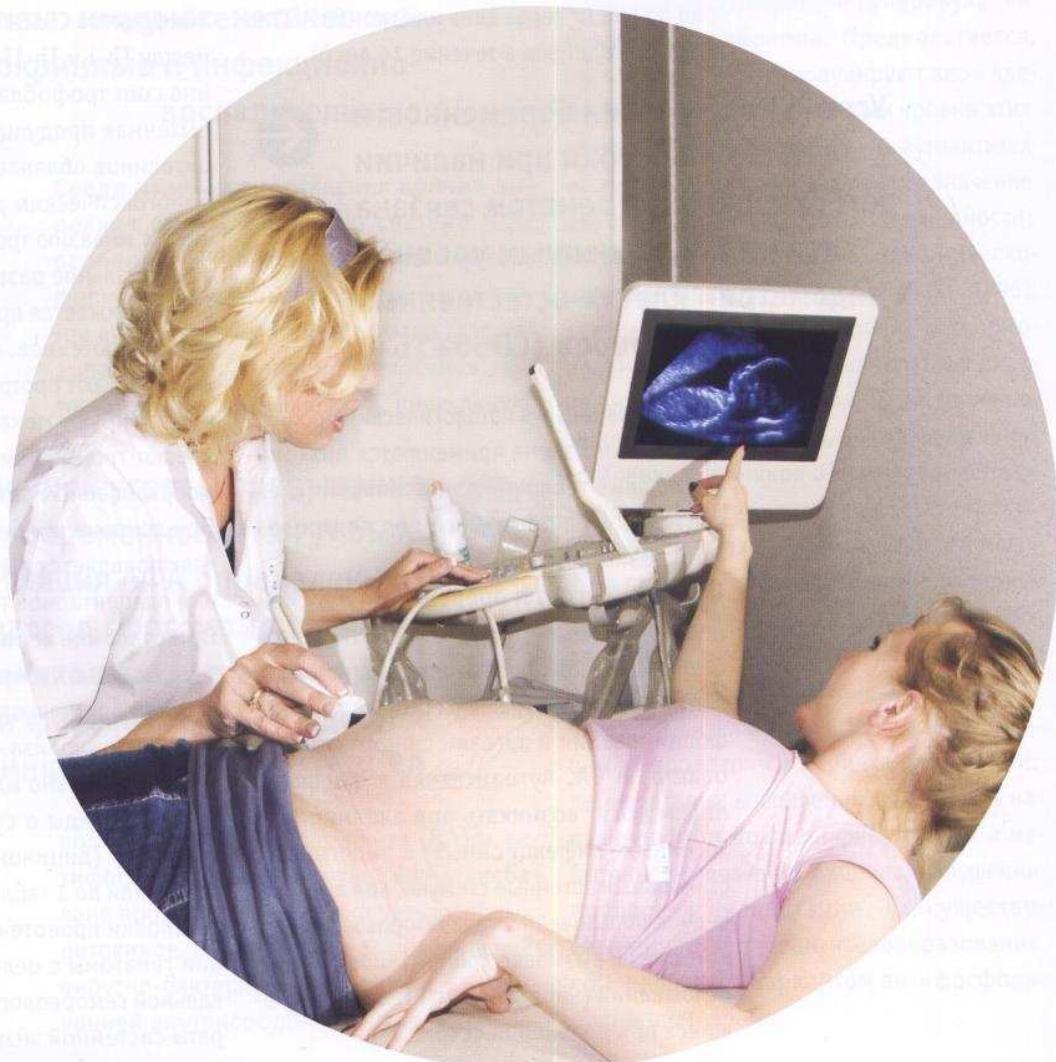
## Нормальный баланс между Th-I и Th-II способствует успешной инвазии трофобlasta и плацентации



**Важное направление** акушерской тактики – профилактика и лечение плацентарной недостаточности (ПН) вследствие исходных нарушений гемостаза, активации персистентной вирусно-бактериальной инфекции и аутоиммунных процессов, су-

трафизиологических доз гормональной терапии при стимуляции суперовуляции. С целью улучшения трофобластических свойств и профилактики плацентарной недостаточности при отрицательной пробе на ВА возможна активная иммунизация лимфоцитами мужа или донора (осторожно!) – иммуноцитотерапия. Лечение проводится под контролем УЗИ, УЗ-допплерометрии плода, гемостазиограммы, клинического и биохимического (включая ферменты АСТ, АЛТ, ТЩФ) анализов крови.

**Все беременные после ЭКО** получают гормональную поддержку, единого мнения о целесообразности которой нет. Сложности решения вопроса о назначении определенных доз гормонов определяются исходным гормональным профилем женщины, особенностями модулированного фолликулогенеза, количеством фоллику-





## Сложности решения вопроса о назначении определенных доз гормонов определяются исходным гормональным профилем женщины, особенностями модулированного фолликулогенеза, количеством фолликулов и желтых тел



лов и желтых тел. Некоторые исследователи предлагают отменить поддержку при подтверждении наступления беременности, некоторые – при регистрации сердцебиения эмбриона. Разумеется, в первую очередь речь идет о поддержке беременности препаратами прогестерона.

**Несмотря на то что многие гормоны производят из одинакового сырья, вопрос об их «натуральности» решается на основании сходства с химической формулой прогестерона.** Именно поэтому общепризнанным препаратом натурального прогестерона стал Утроместан.

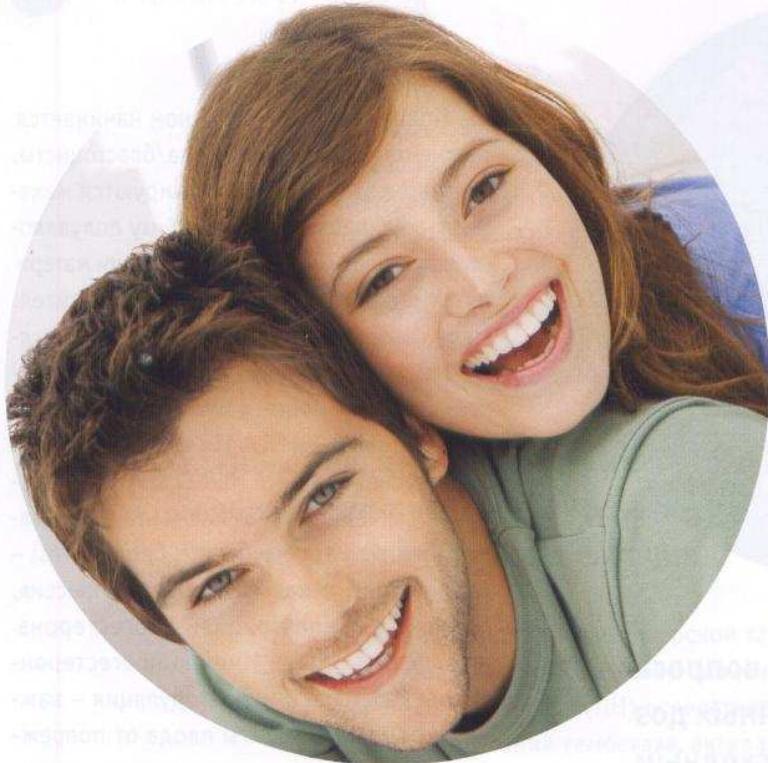
## Несмотря на то что многие гормоны производят из одинакового сырья, вопрос об их «натуральности» решается на основании сходства с химической формулой прогестерона



**Поскольку его метаболиты** идентичны метаболитам натурального прогестерона, то эффекты Утроместана несопоставимы с эффектами других аналогов прогестеро-

на. Поддержка прогестероном начинается с момента переноса эмбриона/бластоцисты. Именно в этот период формируются механизмы, направленные на защиту полуаллогоенного плода от иммунной агрессии матери путем образования блокирующих антител. Надо сказать, что иммунологические механизмы, направленные на нормальное течение беременности, а именно: отсутствие антигенов HLA-I и HLA-II с одновременной экспрессией молекул HLA-G, C, A на трофобласте, экспрессия комплемента – регулятора белков на трофобласте, Система FasL – Fas receptor, локальная иммуносупрессия, связаны с концентрацией прогестерона и зависят от нее. Именно прогестерон-опосредованная иммуномодуляция – важный компонент защиты плода от повреждающего иммунного ответа матери за счет выработки антиапоптотического белка TJ6 и антиабортивных белков PPI4, PIBF.

**Механизм** иммуномодулирующего эффекта прогестерона хорошо изучен в экспериментальных и клинических исследованиях на примере продукции прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF), который образуется в результате взаимодействия прогестерона с поверхностными рецепторами активированных под воздействием антигенов плода лимфоцитов CD56+ и может быть обнаружен в моче беременной с помощью иммунологических тестов (ELISA). Концентрация PIBF повышается со сроком беременности, а иммуномодулирующий эффект заключается в переводе с Th-I- на Th-II-ответ лимфоцитов с выработкой регуляторных цитокинов. При прогестероновой недостаточности, а соответственно, недостаточности PIBF, происходит активация провоспалительных цитокинов, способствующих переводу резидентных клеток эндометрия CD 56+ в лимфокин-активированные киллерные клетки (LAK), активации системы гемостаза и прерыванию беременности. Справедливости ради стоит отметить, что многочисленные исследования различными группами авторов, в числе которых непременно присутствовала Szekeres-Bartho J., посвящались изучению именно эффекта PIBF у прогестерона и его аналога дидро-



**Именно прогестеронопосредованная иммуномодуляция – важный компонент защиты плода от повреждающего иммунного ответа матери за счет выработки антиапототического белка TJ6 и антиабортивных белков PP14, PIBF**

гестерона. Авторы не противопоставляют, а сопоставляют последний с натуральным прогестероном, обосновывая наличие у него иммуномодулирующих свойств. Вместе с тем иммуномодулирующие эффекты натурального прогестерона, как было указано выше, многообразны и не ограничиваются лишь продукцией PIBF.

**В Международном протоколе-стандарте препараты  $\beta$ -ЧГ не назначают, рекомендован микронизированный прогестерон (Утробестан) по 600 мг**

**В Международном протоколе-стандарте** препараты  $\beta$ -ЧГ не назначают, рекомендован микронизированный прогестерон (Утробестан) по 600 мг. Вопрос о назначении эстрогенов окончательно не решен.

**Будучи препаратом натурального** прогестерона, Утробестан имеет антиальдостеро-

новый, антиандrogenный, токолитический, нейротропный и иммуномодулирующий эффекты. Вследствие наличия  $\beta$ -метаболитов этот препарат обладает токолитическим эффектом, и поэтому рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями доказана эффективность его применения при риске угрожающих преждевременных родов (Da Fonseca и соавт., 2001; Dodd J.M. и соавт., 2006).

**Что касается эстрогенов,** то в разрабатываемых стандартах их применение не разрешено. Хотя в ряде случаев (гипофункция яичников, донация яйцеклетки, замедленные темпы роста эндометрия, чистая форма дисгенезии гонад, внутриматочные синехии) их применение оправдано до 12–15-й недель беременности. Скорее всего вопрос о назначении эстрогенов должен решаться конкретно в каждом случае при наличии информированного согласия женщины.

**Согласно исследованиям Hansen M. и соавт. (2002),** риск врожденных пороков развития при беременности после ЭКО достоверно повышен и равен 2 (95% CI 1,3–3,2). В связи с этим наряду с необходимостью предимплантационной диагностики для исключения хромосомных нарушений и некоторых генных заболеваний показано скрининговое УЗИ в 10–11 недель беременности для оценки толщины воротникового пространства, ширины носовой кости с целью исключения болезни Дауна, а также проведение гормонального скрининга в 18–19 недель беременности (ЧГ, эстриол неконьюгированный, альфафетопротеин, 17-гидроксипрогестерон (17-OHP) и дегидроэпиандростерона сульфат (DHEAS) для исключения болезни Дауна, адреногенитального синдрома и др.).

**Достаточно часто** (в 25% случаев) осложняющим течение беременности после ЭКО фактором является многоплодная беременность. При тройнях и четвернях производится редукция эмбриона. Оптимальным сроком для проведения этой операции являются 9–10-я недели беременности. Доказано, что оптимальным доступом является трансабдоминальный, вследствие снижения риска инфекционных осложнений. Однако и в этих случаях при возникновении кровя-



нистых выделений усиление гормональной терапии нецелесообразно.

**В этих случаях** показаны гемостатическая терапия, а также терапия, направленная на профилактику плацентарной недостаточности и активацию инфекции, поскольку нередко при УЗИ после редукции эмбриона обнаруживается плацентит.

**Истмико-цervикальная недостаточность** (ИЧН) с последующей хирургической коррекцией шейки матки достаточно часто бывает во II триместре беременности. Поэтому во избежание пролабирования плодного пузыря показан еженедельный бимануальный (не только ультразвуковой) контроль за состоянием шейки матки.

**В сроках с 28–34 недель** беременности необходимо проведение профилактики респираторного дистресс-синдрома пло-

да (дексаметазон 4 мг (1 мл) в/м три раза в день в течение двух дней, всего 24 мг или бетаметазон по 6 мг в/м дважды в течение двух дней).

**Таким образом**, осложненное течение беременности после ЭКО связано с супрафизиологической гормональной нагрузкой в связи со стимуляцией суперовуляции, многоплодием, активацией вирусно-бактериальной инфекции, плацентарной недостаточностью вследствие недостаточной инвазии трофобlasta в эндометрий и миграции клеток цитотрофобlasta в стенки спиральных артерий матки.

**Проведение** вышеперечисленных мероприятий будет способствовать повышению не только частоты наступления беременности в результате ЭКО, но и пролонгированию ее до доношенного срока.

