

Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе

О.Е.Коротченко¹✉, А.Д.Гвоздева², А.Г.Сыркашева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 31, корп. 5

✉okorotchenko@mail.ru

Цель исследования: изучение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) в анамнезе.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование были включены 200 пациенток с бесплодием, 100 из которых имели ПНБ в анамнезе – 2 и более потери беременности до 22 нед гестации (1-я группа), и 100 – трубно-перитонеальное бесплодие без потерь беременностей в анамнезе (2-я группа).

Результаты. Для пациенток программ ВРТ, имеющих ПНБ в анамнезе, характерны более старший возраст и, как следствие, более низкий уровень антимюллерова гормона, больший индекс массы тела, более высокий уровень андрогенов и более плохие эмбриологические показатели (меньшее число зрелых ооцитов, большее число ооцитов с дисморфизмами и меньшее число бластоцист отличного качества). Частота биохимической и клинической беременности не отличалась в группах сравнения. При этом частота самопроизвольных выкидышей наблюдалась в 12% в 1-й группе и в 3% – во 2-й ($p=0,0156$). Частота живорождения составила 17% в 1-й группе и 24% – во 2-й ($p=0,2201$).

Выводы. Эффективность программ ВРТ ниже у пациенток с ПНБ: шансы живорождения – в 1,4 раза ниже вследствие получения меньшего числа бластоцист отличного качества, а шансы самопроизвольного выкидыша – в 4,4 раза выше по сравнению с пациентками без потерь беременностей в анамнезе.

Ключевые слова: бесплодие, привычное невынашивание беременности, вспомогательные репродуктивные технологии.

Для цитирования: Коротченко О.Е., Гвоздева А.Д., Сыркашева А.Г. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Гинекология. 2017; 19 (6): 43–45. DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.43-45

Outcome of art programs for patients with habitable inequality of pregnancy in anamnesis

О.Е.Коротченко¹✉, А.Д.Гвоздева², А.Г.Сыркашева¹

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²M.V.Lomonosov Moscow State University. 119192, Russian Federation, Moscow, Lomonosovskii pr., d. 31, korp. 5

✉okorotchenko@mail.ru

Summary. The aim of the study was to assess the effectiveness of auxiliary reproductive technologies (ART) programs in patients with a habitual miscarriage (HM) in an anamnesis. **Materials and methods.** A prospective cohort study included 200 patients with infertility, 100 of whom had a history of HM (2 or more pregnancy loss before 22 weeks of gestation) – group 1, and 100 patients had tubular peritoneal infertility without loss of pregnancy in the history (group 2).

Results. Patients with ART programs with a history of HM are characterized by a higher age and, as a consequence, a lower level of AMH, a greater BMI, a higher level of androgens, and poorer embryological indicators (fewer mature oocytes, more oocytes with dysmorphisms, and fewer blastocysts of excellent quality). The frequency of biochemical and clinical pregnancy did not differ in comparison groups. The frequency of spontaneous abortions was observed in 12% in group 1 and in 3% in group 2 ($p=0,0156$). The incidence of live birth was 17% in group 1 and 24% in group 2 ($p=0,2201$).

Conclusions. The effectiveness of ART programs is lower in patients with habitual miscarriage: the odds of live birth are 1.4 times lower due to the obtaining of a smaller number of blastocysts of excellent quality, and the chances of spontaneous miscarriage are 4.4 times higher than in patients without loss of pregnancy in the anamnesis.

Key words: infertility, habitual miscarriage, auxiliary reproductive technologies.

For citation: Korotchenko O.E., Gvozdeva A.D., Syrkasheva A.G. Outcome of art programs for patients with habitable inequality of pregnancy in anamnesis. Gynecology. 2017; 19 (6): 43–45. DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.43-45

Актуальность

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – это потеря 2 и более беременностей до 22 нед гестации, оно наблюдается у 1–2% всех пар [1]. В настоящее время неоднократные потери беременности в анамнезе часто сочетаются с невозможностью достичь самостоятельной беременности, т.е. с бесплодием. Вследствие этого пациентки с ПНБ нередко обращаются за помощью в клиники вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Одной из причин ПНБ могут являться анеуплоидии плода. Кариотипирование абортусов выявляет хромосомную патологию в 20–60% случаев [2–5]. Частота живорождения в программах ВРТ у пациенток с ПНБ без проведения преимплантационного генетического скрининга (ПГС), по данным многочисленных исследований, является низкой, составляя 15% по сравнению с 42% при проведении ПГС в данной группе пациенток [6]. Исследований, посвященных изучению эффективности программ ВРТ без проведения ПГС у пациенток с ПНБ, не существует [7].

Целью исследования было изучение эффективности применения ПГС в исходах программ ВРТ у пациенток с ПНБ и бесплодием без проведения ПГС.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование были включены 200 супружеских пар, обратившихся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2015 по 2017 г., с отсутствием противопоказаний к проведению экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Критериями включения явились наличие ПНБ (2 и более потери беременности до 22 нед гестации в анамнезе) в 1-й группе ($n=100$) и отсутствие ПНБ – во 2-й группе ($n=100$). Критериями исключения явилось использование донорских гамет или суррогатного материнства, аномалии строения внутренних половых органов, антифосфолипидный синдром, эндокринопатии, проведение ПГС, а также развитие осложнений ЭКО в изучаемом цикле.

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациенток

Параметры	1-я группа (ПНБ), n=100	2-я группа (контроль), n=100	p-уровень
Возраст, лет***	35,5±5,2	31,8±4,0	<0,0001
ИМТ, кг/м ² ***	23,2±3,8	22,2±2,6	0,0377
Число беременностей**	3 (2–4)	0 (0–1)	<0,0001
Число выкидышей**	2 (2–3)	0 (0–0)	<0,0001
АМГ, нг/мл***	2,4±2,0	3,5±2,4	0,0008
Тестостерон, нмоль/л***	1,9±1,0	1,2±0,9	<0,0001
17-ОН, нмоль/л***	2,5±1,3	1,9±1,0	0,0014
Дни стимуляции***	9,4±1,7	8,7±1,2	0,0004
Суммарная доза ГТ, МЕ***	2240,3±1208,1	1884,0±919,0	0,0198
ХГ как триггер овуляции*	84 (84%)	68 (68%)	0,0080
а-ГнРГ как триггер овуляции*	16 (16%)	32 (32%)	

Здесь и далее в табл. 2. *Данные представлены как абсолютные числа и процент, χ^2 -тест; **данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Манна–Уитни; ***данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, t-тест.

Таблица 2. Характеристика полученных гамет и эмбрионов

Показатели	1-я группа (ПНБ+ПГС-), n=100	2-я группа (ПНБ+ПГС-), n=100	p-уровень
Нормозооспермия*	40 (40%)	56 (56%)	0,0235
Число зрелых ооцитов**	5 (3–7)	5 (3–8,5)	0,4386
Наличие ооцитов с цД*	79 (79%)	29 (29%)	<0,0001
Наличие ооцитов с эцД*	70 (70%)	24 (24%)	<0,0001
Число зигот**	4 (3–6,5)	4,5 (3–7)	0,4033
Число бластоцист**	3 (2–5)	4 (2–5)	0,1390
Число бластоцист отличного качества**	1 (0–2,5)	3 (1–4)	<0,0001

Перед включением в протокол ЭКО все женщины были обследованы согласно Приказу Минздрава России от 30.08.12 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и показаниях к их применению» [8].

Стимуляция функции яичников проводилась с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона или комбинированного препарата рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и назначением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Триггер овуляции вводился при наличии лидирующих фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера использовали препарат хорионического гонадотропина (ХГ) в дозе 8000–10 000 МЕ или агонист ГнРГ (а-ГнРГ) в дозе 0,2 мг. Трансвагинальная пункция яичников осуществлялась через 36 ч после введения триггера овуляции.

Оплодотворение ооцитов у всех пациенток осуществлялось методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Морфологическая оценка ооцитов на наличие дисморфизмов проводилась во время процедуры ИКСИ с помощью инвертированного микроскопа Nikon Eclipse TE300 (общее увеличение – 400). Морфологическую оценку эмбрионов проводили на 5-е сутки после трансвагинальной пункции согласно классификации D.Gardner и соавт. [9]. К эмбрионам отличного качества относились бластоцисты 4–5-го класса с качеством внутренней клеточной массы и трофобластической категории А.

В полость матки переносили один эмбрион. Ведение посттрансферного периода осуществлялось согласно принятым в клинической практике протоколам. При наличии подъема уровня сыровоточного ХГ через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки регистрировали биохимическую беременность, а при ультразвуковой визуализации плодного яйца в полости матки через 21 день после переноса эмбрионов – клиническую беременность.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения категориальных переменных, t-теста и теста Манна–Уитни – для сравнения средних величин. Мерой

ассоциации для сравнения бинарных данных было отношение шансов (ОШ). Метод логистической регрессии с расчетом площади под кривой (Area Under the Curve) использовался при расчете скорректированного ОШ для контроля множественных конфаундеров. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России.

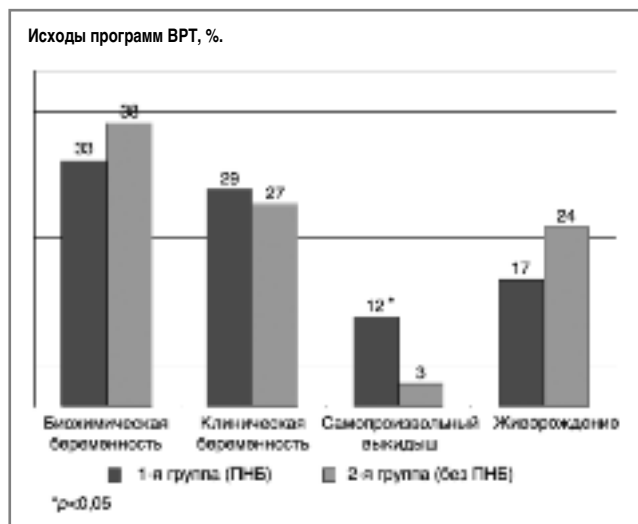
Результаты

Средний возраст и средний индекс массы тела (ИМТ) был выше у пациенток с ПНБ ($p < 0,05$). Между группами не было различий по менструальной функции, гинекологической и соматической заболеваемости. Оценка акушерского анамнеза выявила значимо большее число беременностей и ее самопроизвольных потерь у пациенток 1-й группы ($p < 0,0001$). Анализ уровня гормонов выявил, что у пациенток с ПНБ отмечался более низкий уровень антимюллерова гормона (АМГ) и более высокие уровни тестостерона и 17-ОН-прогестерона (17-ОН), которые при этом находились в пределах референсных значений.

Было выявлено, что пациенткам с ПНБ потребовались больше дней для стимуляции суперовуляции и, соответственно, большая доза гонадотропинов (ГТ). Вид вводимых ГТ не отличался в группах сравнения. При этом ХГ в качестве триггера овуляции чаще вводился пациенткам 1-й группы (табл. 1).

Анализ сперматогенеза показал, что в 1-й группе была более низкая доля мужчин с нормозооспермией. У пациенток с ПНБ было получено меньше зрелых ооцитов, больше ооцитов с цитоплазматическими (цД) и экстрацитоплазматическими (эцД) дисморфизмами и меньше бластоцист отличного качества (табл. 2).

Частота биохимической и клинической беременности не отличалась в группах сравнения. При этом частота самопроизвольных выкидышей была в 4 раза выше в 1-й группе. Все самопроизвольные выкидыши произошли в сроке 6–9 нед гестации. Частота живорождения



была ниже у пациенток с ПНБ, но не статистически значимо (см. рисунок).

Был проведен многофакторный анализ оценки шансов живорождения в программах ВРТ в зависимости от наличия ПНБ в анамнезе. Для этого была проведена оценка влияния выявленных потенциальных конфаундеров на вероятность потери беременности и живорождения. Всего у 200 включенных в данную часть исследования пациенток произошел 41 случай живорождения и, соответственно, отсутствие живорождения было зарегистрировано у 159 пациенток. Самопроизвольный выкидыш произошел у 15 пациенток и не произошел у 185 пациенток. Единственным фактором, влияющим на живорождение, было число полученных blastocyst отличного качества, которых было значимо больше у пациенток, родивших после программ ЭКО ($p=0,0203$). Единственным фактором, который погранично значимо влиял на невынашивание беременности в исследуемой когорте пациенток, было число самопроизвольных выкидышей в анамнезе ($p=0,0748$).

ОШ живорождения в программе ЭКО в зависимости от наличия ПНБ составило 1,5 (95% доверительный интервал – ДИ 0,7–3,1). Скорректированное ОШ живорождения в программе ЭКО в зависимости от наличия ПНБ и числа blastocyst отличного качества составило 1,4 (95% ДИ 1,2–1,6). ОШ самопроизвольного выкидыша в программе ЭКО в зависимости от наличия ПНБ составило 4,4 (95% ДИ 1,2–16,1).

Обсуждение и выводы

В проведенном исследовании было выявлено, что пациентки с ПНБ были старше, имели больший ИМТ, больше беременностей и самопроизвольных выкидышей в анамнезе, более низкий уровень АМГ, более высокий уровень тестостерона и 17-ОН, реже имели партнеров с нормоспермией, имели меньше зрелых ооцитов, больше ооцитов с различными дисморфизмами и меньше blastocyst отличного качества. Данные факторы были в дальнейшем оценены как возможные конфаундеры, влияющие на наступление беременности и частоту живорождения в программах ВРТ.

Более низкий уровень АМГ и большее число беременностей в анамнезе у пациенток с ПНБ объясняются их более старшим возрастом. Также более старший возраст и более низкий уровень АМГ объясняют большую длительность стимуляции суперовуляции, большую дозу ГТ и более редкое назначение а-ГнРГ в качестве триггера овуляции пациенткам с ПНБ.

Такие факторы, как повышенный ИМТ [10], патозооспермия [11], гиперандрогения [12] и патология ооцитов [13],

могут быть дополнительными факторами, влияющими на невынашивание беременности и негативные исходы программ ВРТ. Все эти данные дополнительно подтверждают, что пациентки с ПНБ в анамнезе, проходящие лечение бесплодия с помощью методов ВРТ, являются более сложной когортой пациенток по сравнению с пациентками без ПНБ в плане достижения беременности и живорождения в программе ЭКО.

Как показал многофакторный анализ, единственным фактором, влияющим на частоту живорождения помимо невынашивания беременности в анамнезе, было число blastocyst отличного качества. Действительно, качество blastocyst является определяющим фактором, влияющим на эффективность программ ВРТ.

Несмотря на то что частота наступления беременности у пациенток с ПНБ была такой же, как у пациенток без ПНБ в анамнезе, частота живорождения была в 1,4 раза ниже за счет более высокой частоты самопроизвольных выкидышей и составила всего 17%. Эти данные согласуются с данными литературы о более низкой частоте живорождения у пациенток с ПНБ в анамнезе [6]. Таким образом, лечение бесплодия у пациенток с ПНБ методами ВРТ без проведения ПГС не позволяет достичь желаемой эффективности, что свидетельствует о необходимости проведения ПГС в данной группе пациенток.

Литература/References

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril. Am Soc Reprod Med* 2008; 90 (Suppl. 5): S60.
2. Ogasawara M et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000; 73 (2): 300–4.
3. Ocak Z, Özlü T, Ozyurt O. Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias. *Afr Health Sci* 2013; 13 (2): 447–52.
4. Menasha J et al. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new insights from a 12-year study. *Genet Med* 2005; 7 (4): 251–63.
5. Carp H et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75 (4): 678–82.
6. Murugappan G et al. Intent to treat analysis of preimplantation genetic screening (PGS) and in vitro fertilization (IVF) versus expectant management (EM) in patients with recurrent pregnancy loss (RPL). *Fertil Steril* 2014; 102 (3): e95.
7. Recurrent pregnancy loss. Guideline of ESHRE. Nov 2017.
8. Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2013 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». / Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2013 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". [in Russian]
9. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11 (3): 307–11.
10. Pandey S, Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *J Hum Reprod Sci* 2010; 3: 62–7.
11. Zhang L, Wang L, Zhang X et al. Sperm chromatin integrity may predict future fertility for unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Int J Androl* 2012; 35: 752–7.
12. Cocksedge KA, Saravelos SH, Wang Q et al. Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? *Hum Reprod* 2008; 23: 797–802.
13. Сыркашева АГ, Долгушина НВ, Макарова Н.П. и др. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с дисморфизмами ооцитов. *Акушерство и гинекология*. 2015; 7: 56–62. / Syrkasheva AG, Dolgushina NV, Makarova NP, et al. Iskhody programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii u patsientok s dismorfizmami ootsitov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 7: 56–62. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коротченко Ольга Евгеньевна – аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦАиП им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: okorotchenko@mail.ru

Гвоздева Анна Дмитриевна – студентка 6-го курса фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В.Ломоносова»

Сыркашева Анастасия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦАиП им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: anast.syrkasheva@gmail.com