

## **Надлежащее ведение пациентов с искусственным оплодотворением – позиция ESHRE**

**РЕЗЮМЕ    Июнь 2008 г.**

В развивающемся мире растет заболеваемость бесплодием. Проблему усугубляют позднее наступление беременности, повышение распространенности ожирения и инфекций, передаваемых половым путем. Эту тенденцию признал Европейский Парламент, который в феврале 2008 года призвал Страны-члены Евросоюза к повсеместному обеспечению «семейным парам права доступа к лечению бесплодия». В связи с этим возрастает потребность в медицинской помощи для решения проблемы бесплодия.

ESHRE (Европейское Общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии), организация, объединяющая профессиональных специалистов по репродуктивной медицине и биологии, всегда старалось обеспечить бездетным парам оптимальные способы лечения бесплодия, при этом пытаясь максимально оградить их от лишних рисков и неэффективных методов терапии. По мнению ESHRE терапия бесплодия должна быть основана на рациональном выборе оптимальных вариантов с точки зрения эффективности и безопасности. ESHRE способствует усовершенствованию медицинской и лабораторной практики, а также, посредством образовательных мероприятий и тренингов, улучшению качества медицинского обслуживания и лабораторных процедур. Целью ESHRE является описание в рамках данного документа принципов надлежащей клинической терапии в области искусственного оплодотворения с профессиональной точки зрения на основании данных доказательной медицины.

Ключевой характеристикой надлежащей клинической терапии является ее доступность. Во всей Европе должны стать доступными методы терапии с доказанной эффективностью, вне зависимости от дохода или места проживания пациента. Политика возмещения расходов оказывает большое влияние на функционирование системы репродуктивного здравоохранения. Отсутствие возможности покрытия финансовых расходов представляет собой барьер для тех, кто нуждается в лечении. На уровне отдельных стран ЕС необходимо обеспечить доступ к финансируемым государством программам, включающим, в числе прочего, вспомогательные репродуктивные технологии, такие как внутриматочное осеменение (ВМО), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматические инъекции сперматозоидов (ИКСИ).

Исследования показали, что у 84% пар, не пользующихся контрацепцией и ведущих регулярную половую жизнь, зачатие происходит в течение одного года, еще у 8% - в течение второго года. Поэтому первой целью специализированного обследования при бесплодии является выделение тех пар, которым с большей степенью вероятности не потребуется медицинское вмешательство. Поскольку невозможность зачатия ребёнка может оказывать большое психологическое влияние, необходимо своевременно и полноценно проконсультировать пару в отношении всех медицинских, психологических и социальных аспектов данной проблемы. Предоставление парам понятной и научно обоснованной информации должно дать им возможность принять информированное решение в отношении своих перспектив и лечения, которое они хотели бы получить.

При выявлении на этапе скрининга проблем необходимо немедленное начало лечения, которое может включать рекомендации по изменению образа жизни, питания, отказу от курения и снижению стресса. Также могут быть предложены медикаментозная терапия, индукция овуляции, хирургическое вмешательство, осеменение, ЭКО, ИКСИ, использование донорских яйцеклеток или спермы (иногда после криоконсервации).

Современные технологии искусственного оплодотворения в прошлом были сопряжены с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников, тромбозов, многоплодной беременности и хирургических осложнений. Для достижения более высокого качества медицинской помощи ESHRE разработало более щадящие подходы в рамках ЭКО, рекомендует пересадку одного эмбриона, способствовало развитию улучшенных программ заморозки и отказу от агрессивных хирургических процедур в пользу малоинвазивной хирургии.

Для обеспечения надлежащего мониторинга качества и количества при искусственном оплодотворении важно обеспечить общественный доступ к ежегодным отчетам в соответствии с принципами, изложенными ESHRE в отношении типов процедур, их эффективности, безопасности и рисков, связанных с ними.

Общей целью ESHRE, обществ пациентов и политиков ЕС должно стать обеспечение специализированной ответственной помощи бездетным парам и всеобщего доступа к лечению бесплодия.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на международные призывы к принятию профилактических мер и обеспечению доступа к надлежащему лечению, бесплодие по-прежнему остается важной проблемой в развитых странах (Организация Объединенных Наций, 1994 г.). Повышение частоты бесплодия в последние годы в определенной степени может быть отнесено на счет таких факторов образа жизни, как ожирение и курение, а также повышения распространенности инфекций, передаваемых половым путем, например, хламидиоза. Кроме того, в развитых странах пары часто откладывают рождение первого ребенка на более поздний срок (Комиссия Европейских Сообществ 2005, Комиссия Европейских Сообществ 2006), что также может привести к старению яичников и бесплодию.

Европейский Парламент недавно признал существование трудностей с доступностью консультаций и лечения. В резолюции, принятой 21 февраля 2008 года, было сказано, что Европейский Парламент «призывает Страны-члены обеспечить право пар на полный доступ к лечению бесплодия» (Европейский Парламент, 2008 г.)

Взяты вместе, эти факты отражают рост потребности во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) и терапии (данные ESHRE EIM).

Будучи европейским обществом профессиональных специалистов по репродуктивной медицине и биологии, ESHRE старается обеспечить бездетным парам во всей Европе получение оптимальной терапии без дополнительного риска. Это означает, что предлагаемое лечение должно быть основано на лучших методах, доказавших свою эффективность и безопасность. Роль ESHRE распространяется также на усовершенствование практических подходов и обеспечение безопасности и качества клинических, хирургических и лабораторных процедур. ESHRE считает фундаментальным принципом возможность использования полного биологического потенциала гамет и эмбрионов специалистами в области репродуктивной медицины и биологии. На этом фоне ESHRE считает важным обеспечения решимости государств предоставить своим гражданам доступ к технологиям искусственного оплодотворения соответствующими финансовыми и законодательными мероприятиями, влияющими на качество предоставляемых услуг.

Цель данного документа – описать принципы надлежащего клинического лечения в избранных областях искусственного оплодотворения на основании методологии доказательной медицины. Такие важные вопросы лечения бесплодия, как хирургическое

вмешательство, преодоление трудностей имплантации эмбриона и раннее наступление беременности, намеренно не включены в данный документ.

## ДОСТУПНОСТЬ

Основной принцип внедрения технологий искусственного оплодотворения (ТИО) — обеспечение доступа к различным лечебным методикам. Имеются данные о том, что политика возмещения затрат играет важную роль в обеспечении доступности ТИО, а отсутствие возмещения расходов на лечение является барьером на пути использования ТИО. Для обеспечения надлежащей терапии бесплодия на уровне отдельных стран должен быть открыт доступ к государственным программам финансирования ТИО, основанный на реалистичном с временной точки зрения и специализированном подходе. Все страны должны обеспечить документальное подтверждение того, что они проводят государственную программу в масштабе, соответствующем реальным потребностям в ТИО, при этом обеспечивая своевременный доступ к лечению во избежание отрицательного влияния длительного времени ожидания на исход терапии.

## ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Людей с нарушением фертильности следует проинформировать о том, что приблизительно у 84% пар в общей популяции зачатие происходит в течение одного года при условии, что они не используют контрацепцию и ведут регулярную половую жизнь. Кроме того, их следует информировать, что фертильность у женщины снижается с возрастом. Женщин и мужчин также следует информировать о возможном отрицательном влиянии алкоголя, курения и веса тела (избыточного или недостаточного) на фертильность. Лечение до зачатия следует сфокусировать на оценке рисков терапии и вероятности беременности в каждом отдельном случае. Парам, не добившимся зачатия после года регулярных незащищенных половых контактов, следует предложить дополнительные клинические исследования, включая анализ спермы и оценку овуляции.

При выявлении нарушения овуляции следует провести соответствующие гормональные исследования. Анализ спермы необходимо провести в соответствии с рекомендациями ВОЗ и ESHRE. Дополнительные тесты, включая клиническое андрологическое обследование, рекомендованы при обнаружении отклонений.

Прежде чем проводить исследование проходимости маточных труб, следует получить результаты анализов спермы и оценки овуляции. У женщин с подозрением на сопутствующие заболевания рекомендовано проведение лапароскопии для своевременного выявления и начала лечения патологии труб или других органов малого таза. Яичники исследуют при помощи УЗИ с вагинальным датчиком. В некоторых случаях может быть показана гистероскопия.

В зависимости от результата обследования каждая пара должна получить информацию, включающую оценку их шансов самопроизвольного наступления беременности или её вероятности при применении различных вариантов терапии. Эта информация должна быть предоставлена в форме, доступной лицам с определенными ограничениями — физическими, когнитивными, сенсорными, а также лицам, не владеющим государственным языком.

## ИНФОРМАЦИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациентов должна быть возможность принимать информированные решения в отношении лечения на основании доказательной информации. Эти решения должны являться неотъемлемой частью процесса принятия решений. Вербальная информация должна быть дополнена письменными и/или аудио-видео материалами и включать сообщение о возможности усыновления ребёнка. Следует установить контакты с группами поддержки пациентов с бесплодием.

Поскольку нежелательная бездетность может представлять собой большую психологическую проблему, необходимо предоставление консультаций по всем медицинским, психологическим и социальным её аспектам. Консультирование должно являться неотъемлемой частью программ каждого центра и должно проводиться врачами, медсестрами и/или профессиональными консультантами.

Консультирование должно предоставляться до, во время и после исследований и лечения, независимо от результатов этих процедур. Пациентов следует информировать, что стресс у мужчины и/или женщины может повлиять на взаимоотношения и отрицательно отразиться на сексуальных отношениях.

## ИНДУКЦИЯ ОВУЛЯЦИИ

Индукция овуляции направлена на восстановление фертильности у женщин с отсутствием овуляции. Данный метод следует предлагать с учетом других факторов, таких как проблемы у партнера, или заболевания органов малого таза, повышение/уменьшение веса, стресс или избыточные нагрузки. С учётом этого, перед тем, как предложить индукцию овуляции, следует провести по меньшей мере один анализ спермы у партнера и убедиться в проходимости маточных труб.

При отсутствии подозрений на заболевания маточных труб или органов малого таза рекомендуется выполнить три цикла индукции овуляции, прежде чем проводить проверку проходимости маточных труб.

При нарушении овуляции лечение следует назначать в зависимости от этиологии нарушения:

1. С женщинами с низким или высоким ИМТ в первую очередь следует провести беседу о правильном питании и необходимости снижения стресса. Это также необходимо для женщин с синдромом поликистозных яичников, у которых овуляция может восстановиться при снижении веса.
2. Кломифена цитрат является терапией первой линии и может применяться до 12 месяцев. Пациенток следует информировать о небольшом повышении риска многоплодной беременности. Женщинам с отсутствием овуляции, синдромом поликистозных яичников и ИМТ>25, у которых монотерапия кломифеном оказалась неэффективной, можно также назначить метформин.
3. Терапия гонадотропинами подходит женщинам, у которых не удалось добиться овуляции или зачатия на фоне антиэстрогенной терапии (кломифена цитрат) или наблюдается нарушение функции гипоталамуса. Для этой группы пациентов необходимо проведение пульс-терапии агонистами гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона), что сопряжено с меньшим риском многоплодной беременности. Вместе с тем, любой центр, проводящий индукцию

овуляции при помощи гонадотропинов, должен иметь возможность проведения регулярного ультразвукового контроля и опытом в этой области.

4. Женщинам с гиперпролактинемией следует назначать терапию агонистами допамина, например, бромкриптином или карбегонином, после проверки функции щитовидной железы и коррекции нарушений.

## ВНУТРИМАТОЧНОЕ ОСЕМЕНЕНИЕ (ВМО)

Несмотря на то, что ВМО представляет собой «мягкий» вариант ТИО, его следует проводить с осторожностью и по строгим показаниям. Перед проведением ВМО следует исследовать проходимость труб и качество спермы.

Общепринято мнение о том, что шансы забеременеть выше после мягкой стимуляции яичников и созревания максимум двух или трех фолликулов. Тем не менее, следует проводить проводить ультразвуковой и лабораторный контроль цикла. При наличии более трех зрелых фолликулов процедуру следует прервать. Несмотря на то, что одновременное использование стимуляции яичников может повысить шанс беременности, это сопряжено с высоким риском многоплодной беременности.

В большинстве случаев беременность наступает в течение первых шести циклов. В любом случае, количество попыток не должно превышать девять циклов. При оценке продолжительности программы ВМО следует учитывать возраст женщины и обеспечить своевременный переход на более сложные варианты лечения при наличии показаний.

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ (ЭКО)

Двусторонняя непроходимость маточных труб представляет собой абсолютное показание для проведения ЭКО. Другими показаниями являются сомнительная непроходимость маточных труб, эндометриоз, умеренные изменения характеристик сперматозоидов, необъяснимое бесплодие или несколько неудачных циклов индукции овуляции или ВМО. ЭКО следует назначать в качестве терапии первой линии женщинам в немолодом возрасте вне зависимости от причины бесплодия. Традиционное ЭКО не следует назначать при наличии тяжелой патологии сперматозоидов или после нескольких неудачных попыток оплодотворения с помощью этого метода.

## ВНУТРИЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ ИНЪЕКЦИИ СПЕРМЫ (ИКСИ)

ИКСИ следует проводить при наличии тяжелой патологии сперматозоидов или неудачных попытках зачатия при помощи ЭКО. Следует подчеркнуть, что ИКСИ – не самый удачный метод терапии в таких ситуациях, как недостаточность функции яичников или неудача предшествующей имплантации.

## КРИОКОНСЕРВАЦИЯ

Учитывая, что во время ЭКО/ИКСИ, как правило, получают «лишние» эмбрионы, криоконсервирование эмбрионов должно стать проводиться всеми службами, занимающимися восстановлением фертильности. Внедрение удачной программы по криоконсервированию увеличит рождаемость и сделает подсадку одного эмбриона более эффективной. С увеличением числа элективных циклов по пересадке одного эмбриона для криоконсервирования станут доступны эмбрионы более высокого качества.

Криоконсервирование не только обеспечит последующую возможность использования эмбрионов парой, но и будет способствовать снижению риска гиперстимуляции яичников.

## МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

Самым частым осложнением ТИО является многоплодная беременность. Риск осложнений и смертность матерей при многоплодной беременности значительно выше, чем при одноплодной. При многоплодной беременности значительно возрастает процент перинатальных осложнений. Риск таких неврологических заболеваний, как детский церебральный паралич, у близнецов выше. Двуплодные беременности все чаще признают тяжелым осложнением ТИО как для пары, так и для новорожденных и для общества в целом.

Снижения количества многоплодных беременностей можно добиться только при уменьшении количества подсаживаемых эмбрионов. Эта политика ограниченной пересадки эмбрионов должна быть признана единственным средством избежать высокого процента многоплодных беременностей. Несмотря на то, что подсадка двух эмбрионов исключает риск тройной беременности, на долю двойных беременностей все еще приходится около 25% рождений при подсадке двух эмбрионов на ранней стадии развития и около 35% при подсадке бластоцистов.

## ПОЛИТИКА ПОДСАДКИ ОДНОГО ЭМБРИОНА

Подсадка одного эмбриона (ПОЭ) у определенных групп пациентов считается единственным эффективным средством снижения количества двойных беременностей. Пересадка одного качественного эмбриона из по меньшей мере двух возможных способствует значительному снижению числа двойных беременностей. Выполнение элективной ПОЭ возможно только с участием качественных лабораторий и при наличии эффективных программ криоконсервирования.

Параметры, в соответствии с которыми пациенты могут стать кандидатами на элективную ПОЭ, должны включать возраст женщины, количество предшествующих циклов ЭКО/ИКСИ и качество эмбриона.

В недавно проводившихся наблюдательных исследованиях отмечались относительно неблагоприятные исходы в случаях, когда был доступен лишь один эмбрион, и хорошие результаты при подсадке одного избранного эмбриона.

В систематическом кокрейновском обзоре рандомизированных исследований показано снижение вероятности рождения живого ребенка в циклах ЭКО/ИКСИ после элективной ПОЭ по сравнению с подсадкой двух эмбрионов (ПДЭ). Несмотря на это, сочетание ПОЭ и высококачественной программой заморозки с последующей заменой одного свежеразмороженного эмбриона приводит к достижению уровня рождаемости, сравнимого с ПДЭ.

Подсадка трех и четырех эмбрионов не рекомендована.

В большинстве европейских стран в настоящее время принята политика подсадки двух эмбрионов. Элективная ПОЭ на сегодняшний день является частью политики по подсадке эмбрионов (в соответствии с законодательством и/или руководством/добровольным соглашением) в пяти странах ЕС.

## МОНИТОРИНГ

В целях достижения полного контроля качества и количества ТИО важно обеспечить общественный доступ к ежегодным отчетам, составленным в соответствии с принципами, изложенными ESHRE, в отношении типов процедур, их эффективности, безопасности и сопряженных с ними рисков. Мониторинг данных в отношении ТИО должен проводиться как на уровне отдельных клиник, так и в рамках независимого регистра.

### Ссылки

Данный документ основан на клинических рекомендациях ESHRE и NICE (Национальный институт клинической квалификации), монографиях ESHRE и отчетах EIM.