

## **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОД ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРА БЕСПЛОДИЯ**

**Иакашвили С.Н., Самчук П.М.**

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, e-mail: ledi\_boss@list.ru*

В статье приведены результаты изучения особенностей течения беременности и родов при одноплодной беременности (n=72), наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в зависимости от этиологического фактора бесплодия. Трубно-перитонеальная форма составила (n=35); эндокринная (n=19); мужским фактором бесплодия (n=18). Группу сравнения составили женщины с одноплодной беременностью, наступившей самостоятельно (n=48). Частота угрозы прерывания беременности чаще отмечалась при беременности после ЭКО и ПЭ в подгруппах с трубно-перитонеальным и эндокринным бесплодием. Развитие фетоплацентарной недостаточности отмечено у всех беременных после ЭКО и ПЭ. Задержка роста плода и преэклампсия достоверно чаще наблюдалась в основной группе при всех формах бесплодия. Отмечено повышение частоты преждевременных родов, оперативного родоразрешения в группе после ЭКО и ПЭ. Росто-весовые показатели новорожденных не зависели от формы бесплодия. В подгруппах с эндокринным и трубно-перитонеальным бесплодием отмечена более низкая оценка новорожденных по шкале Апгар, чем в контрольной. Беременность у женщин с трубно-перитонеальным и эндокринным бесплодием сопровождалась высокой частотой перинатальных осложнений.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, перенос эмбриона, форма бесплодия, угроза прерывания беременности, преэклампсия.

## **THE COURSE OF PREGNANCY AND DELIVERY, WAS THE RESULT OF IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER**

**Iakashvili S.N., Samchuk P.M.**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov's University), Moscow, e-mail: ledi\_boss@list.ru*

The article presents the results of studying the features of pregnancy and childbirth in single-pregnancy (n = 72), which was a result of an extracorporeal fertilization and embryo transfer, depending on the etiologic factor of infertility. The tube-peritoneal form (n = 35); Endocrine (n = 19); Male factor of infertility (n = 18). The comparison group consisted of women with single-pregnancy, began normally (n = 48). The frequency of pregnancy termination was more often noted in pregnancy after IVF and PE in subgroups with tubal peritoneal and endocrine infertility. Development of fetoplacental insufficiency was noted in all pregnant women after IVF and PE. Fetal growth retardation and preeclampsia were significantly more frequent in main group with all forms of infertility. An increase in the frequency of preterm labor, operative delivery in the group after IVF and PE was noted. Growth-weight indicators of newborns did not depend on the form of infertility. In subgroups with endocrine and tubal-peritoneal infertility, a lower assessment of newborns on the Apgar scale was noted than in the control group. Pregnancy in women with tubal peritoneal and endocrine infertility was accompanied by a high incidence of perinatal complications.

Keywords: in vitro fertilization, embryo transfer, form of infertility, pregnancy termination, preeclampsia.

В настоящее время общепризнанно, что беременность, наступившая после применения методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), относится к группе высокого риска. Многие авторы указывают, что большая часть перинатальной патологии при беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, возникает в антенатальный период, а в её происхождении ведущую роль играют структурно-функциональные нарушения, возникающие в системе мать – плацента – плод [1, 3, 5].

Считается, что основными факторами риска развития неблагоприятного течения и исходов индуцированной беременности являются поздний репродуктивный возраст, отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, применение агрессивных схем стимуляции яичников и многоплодие [5,6]. Хорошо известен тот факт, что риск возникновения анеуплоидий у эмбриона коррелирует с возрастом матери. Крупные эпидемиологические исследования показали, что риск прерывания беременности коррелирует с возрастом на раннем сроке после ЭКО и ПЭ среди женщин в возрасте 20–24 лет составляет около 9 %, у женщин до 45 лет около 45 %, а среди женщин в возрасте 45 или более лет – до 75 % [7-9].

Массивная гормональная стимуляция функции яичников приводит к развитию гиперэстрогении и дефициту прогестерона, что нарушает секреторную трансформацию эндометрия и создает неблагоприятный фон для процессов инвазии трофобласта [1, 8, 9]. Эти факторы ведут к развитию невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности (ФПН), преэклампсии (ПЭ) и задержке роста плода (ЗРП), что оказывает влияние на перинатальную заболеваемость и смертность. Данные многочисленных исследований показали, что в 30–35 % случаев происходит прерывание или недонашивание индуцированной беременности [2-4, 6].

К настоящему времени убедительно показано, что беременность, наступившая после ЭКО, относится к группе высокого риска. По данным многих авторов, при беременности после ЭКО и ПЭ частота преэклампсии достигает 40 %, ФПН наблюдается более чем в 70 % случаев, ЗРП возникает с частотой от 18 до 30 % [2, 6, 9].

Течение индуцированной беременности сопряжено с высокой частотой развития осложнений, наиболее частым из которых являются ФПН. С современной точки зрения ФПН рассматривается как патофизиологический феномен, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функции плаценты, ведущих к ее неспособности поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмами матери и плода. Показано, что развитие ФПН приводит к таким осложнениям как ЗРП, хроническая гипоксия плода, а также неадекватной подготовке организма женщины к естественным родам, что обуславливает высокую частоту оперативного родоразрешения у данной категории пациенток [8].

В целях улучшения перинатальных исходов, снижения материнской заболеваемости в последние годы пересматриваются подходы к лечению пациенток с бесплодием – используются «мягкие» схемы стимуляции овуляции, позволяющие избежать синдрома гиперстимуляции яичников, чаще проводится ЭКО и ПЭ в естественном цикле,

осуществляется перенос одного эмбриона и важную роль играет индивидуальный подход к ведению беременности и родов у данной категории пациенток [3, 5, 8, 9].

Вероятно, существует связь между способом наступления беременности, в частности ЭКО и ПЭ или естественно наступившей, и особенностями ее течения, и родов. Изучение этих отличий позволит разработать тактику дифференцированного подхода к ведению индуцированной беременности и ее родоразрешения, направленную на снижение высокой частоты оперативного родоразрешения в группе беременных после ЭКО и ПЭ.

**Цель исследования** – изучить особенности течения и исход одноплодной беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, в зависимости от этиологического фактора бесплодия.

#### **Материалы и методы исследования**

Для выполнения поставленной цели исследования была проведена оценка течения беременности и родов у 120 женщин с одноплодной беременностью. Все женщины были разделены на 2 клинические группы: I группу составили женщины (n=72) с одноплодной беременностью, наступившей в результате ЭКО и ПЭ. В свою очередь I клиническая группа была разделена на 3 подгруппы в зависимости от этиологического фактора бесплодия. В II подгруппу (n=35) включены беременные с трубно-перитонеальной формой бесплодия, во III подгруппу (n=19) – беременные с эндокринной формой бесплодия, в IV подгруппу (n=18) – беременные с мужским фактором бесплодия. II контрольную группу составили женщины с одноплодной самостоятельно наступившей беременностью (n=48).

Средний возраст пациенток в обеих группах на начало исследования составил  $29,3 \pm 2,1$  лет. Группы не имели достоверно значимых различий.

Критерии включения женщин в исследование: наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании; беременные женщины с одноплодной беременностью, наступившей после ЭКО и ПЭ; отсутствие тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний; наличие возможности и желания осуществлять посещения и процедуры, предусмотренные данным исследованием (лабораторные анализы, функциональные пробы и т.д.); способность пациентки к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии не включения пациенток в исследование: женщины с самопроизвольно наступившей беременностью; наличие тяжелых эндокринных заболеваний, в том числе сахарный диабет I и II типов.

Критерии исключения из исследования: многоплодная беременность; тяжелые формы преэклампсии; отказ пациентки от дальнейшего наблюдения данной беременностью.

Всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное обследование, регламентированное приказом Минздрава России № 572н от 12 ноября 2012 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) (с изменениями и дополнениями от 17 января 2014 г., 11 июня 2015 г., 12 января 2016 г.)».

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием программы STATISTICA 64 bit for Windows, а также статистических функций программы Microsoft Office Excel 2007. Анализ распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм ( $\sigma$ ). При сравнении средних значений двух групп не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна – Уитни применяли, если сравниваемые группы несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критерий Вилкоксона использовался при сравнении двух связанных выборок. Критерий Краскела – Уоллиса использовался для множественных сравнений. При сравнении качественных признаков применяли метод  $\chi^2$  Пирсона и метод Фишера. Статистически значимыми считали различия в частотах при уровне значимости  $p < 0,05$ , так как при этом вероятность различия составляла более 95 %.

### **Результаты исследования и обсуждение**

В ходе исследования частота осложненного течения данной беременности в виде угрозы прерывания (УПБ) встречалась чаще в I клинической группе и отмечена в 46 (63,9 %) случаев, так в I<sub>1</sub> подгруппе – у беременных с трубно-перитонеальной формой бесплодия УПБ встречалась в 16 (45,7 %) случаях, во I<sub>2</sub> подгруппе – у беременных с эндокринной формой бесплодия в 9 (47,7 %) случаях, в I<sub>3</sub> подгруппе – беременных с мужским фактором бесплодия в 5 (27,8 %) случаях. Во II клинической группе частота осложнений составила 9 (18,6 %) случаев, что явилось достоверно значимым различием сравниваемых параметров ( $p < 0,05$ ).

Следует также отметить, что у пациенток после ЭКО и ПЭ наиболее часто угроза прерывания беременности диагностировалась в ранние сроки гестации, так в I<sub>1</sub> подгруппе – у беременных с трубно-перитонеальной формой бесплодия в 16 (45,7 %) , во I<sub>2</sub> подгруппе – у беременных с эндокринной формой бесплодия в 9 (47,7 %) случаях, в I<sub>3</sub> подгруппе – беременных с мужским фактором бесплодия в 5 случаях (27,8 %). Угроза преждевременных родов во II и III триместре беременности была также значительно выше у женщин I клинической группы и составила 33 (45,8 %) случаев во II триместре, и 36 (50 %) случаев в III триместре беременности. Во II клинической группе данные показатели были только у 6

(12,5 %) женщин во II триместре и у 4 (8,3 %) в III триместре беременности, что явилось достоверно значимым различием ( $p < 0,05$ ).

Оценка фетоплацентарного комплекса проводилась на протяжении всей беременности. Основным методом диагностики нарушений в ФПК явилась ультразвуковая диагностика, при которой определяли толщину, размер, степень зрелости плаценты, наличие ишемических повреждений, кальцинатов и инфарктов плаценты, количество и качество околоплодных вод, индекс амниотической жидкости. Также проводилась оценка доплерометрических показателей и данных кардиотокографии. По данным комплексного обследования фетоплацентарная недостаточность была диагностирована в 100 % случаев у всех пациенток с беременностью, наступившей в результате ЭКО и ПЭ во всех исследуемых подгруппах. Во II исследуемой группе ФПН была выявлена только у 4 (8,3 %) женщин.

При оценке количества околоплодных вод преобладало маловодие, так в I группе женщин оно составило 8(11,1 %) случаев, во II группе частота маловодия составила 3(6,25 %) случаев. Следует обратить внимание на то, что с увеличением срока гестации частота выявления маловодия в I группе достоверно возрастала ( $p < 0,05$ ). Многоводие, как маркер нарушения функции ФПК, было диагностировано у 3(6,3 %) женщин II контрольной группы, и у 8 (11,1 %) женщин в I исследуемой группе.

У пациенток с одноплодной беременностью после ЭКО и ПЭ задержка роста плода была диагностирована в 36 (50 %) случаях. Во II клинической группе задержка роста плода была диагностирована у 5 (10,4 %) женщин, маловодие в 3(6,25 %) случаях и фетоплацентарная недостаточность отмечена в 4 (8,3%) случаях.

Частота преэклампсии выявленная у женщин I клинической группы составила 22 (29,7 %) случая и 6 (12,5 %) случаев у пациенток II группы ( $p < 0,05$ ). При этом у женщин с одноплодной беременностью после ЭКО и ПЭ преэклампсия легкой степени отмечалась в 16(21,6 %) случаях, средней степени – в 6 (8,1 %) случаях. Во II группе – в 5 (10,4 %) и 1 (2,1 %) случаях соответственно.

Исходя из полученных данных при сравнении исследуемых групп отмечено, что в I клинической группе достоверно чаще встречалось развитие угрозы прерывания беременности в ранние сроки ( $p < 0,05$ ), угрожающих преждевременных родов ( $p < 0,05$ ), преэклампсии ( $p < 0,05$ ), фетоплацентарной недостаточности ( $p < 0,05$ ), и задержки роста плода ( $p < 0,05$ ), по сравнению с группой контроля.

В ходе исследования, на фоне проведенной сохраняющей терапии беременность в I клинической группе пролонгирована до 37 недель и более в 62 (86,11 %) случаях, преждевременные роды в этой группе произошли у 10 (13,88 %) пациенток. Во II

исследуемой группе своевременные роды произошли у 46 (95,8 %) пациенток, в то время как преждевременные отмечались только у 2 (4,2 %) пациенток.

Родоразрешение путем кесарева сечения было выполнено у 53 (73,61 %) пациенток I исследуемой группы и у 10 (20,83%) пациенток II группы. При этом оперативное вмешательство в плановом порядке выполнено в 53 (73,61 %) случаях в I исследуемой группе и у 7 (14,58%) пациенток II группы. Операции кесарево сечение, выполненные в экстренном порядке, соответственно составили 10 (18,87 %) в I группе и 3(30 %) случая во II группе.

Среди показаний к плановым оперативным вмешательствам в I исследуемой группе были отмечены нарушения маточно-плацентарного кровотока II степени при наличии задержки роста плода в 19 (44,19 %) случаях, нарушение маточно-плацентарного кровотока III степени при наличии задержки роста плода у 5 (11,67 %) пациенток, незрелость родовых путей к родам были отмечены у 6 (13,95 %) женщин, преэклампсия средней степени была показанием у 6 (13,95 %) пациенток, миопия высокой степени с изменениями на глазном дне у 3 (6,98 %) пациенток, клинический узкий таз был у 1 (2,33 %) женщины, рубец на матке в сочетании с ЭКО и ПЭ явился показанием у 3 (6,98 %) женщин. В то же время в данной группе пациенток оперативное родоразрешение в экстренном порядке было выполнено у 7(70 %) пациенток с острой гипоксией плода, слабость родовой деятельности, не поддающаяся медицинскому лечению, была показанием у 3 (30%) пациенток. Во II исследуемой группе показаниями к экстренному оперативному родоразрешению у 2 (66,67 %) пациенток являлась слабость родовой деятельности, не поддающаяся медицинскому лечению, и у 1 (33,33 %) пациентки – острая гипоксия плода.

Исходя из полученных данных, при сравнении исследуемых групп, у пациенток I группы достоверно чаще наблюдалось дородовое излитие околоплодных вод ( $p<0,05$ ) и оперативное родоразрешение ( $p<0,05$ ).

Проведено клинико-лабораторное обследование у 120 новорождённых. Средняя масса тела новорожденных в I исследуемой группе составила  $3364\pm 215$  г, средняя длина тела –  $50,4\pm 0,7$  см. При этом во II исследуемой группе средняя масса тела новорожденных составила  $3461\pm 228$  г, средняя длина тела –  $51,3\pm 0,9$  см.

Масса тела новорожденных в основной группе и группе сравнения достоверно не различалась ( $3352\pm 256$  г и  $3461\pm 228$  г). Не было отличий и в подгруппах: I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> и I<sub>3</sub> соответственно  $3305\pm 224$  г,  $3251\pm 246$ ,  $3364\pm 215$  г ( $p>0,05$ ).

При сравнении окружности головы и груди также не было отмечено статистически значимых различий. В ходе измерения окружности головы в I группе результаты были следующие:  $35,0\pm 0,349$  см – I<sub>1</sub>,  $34,956\pm 0,284$  см – I<sub>2</sub> и  $35,698\pm 0,356$  см – I<sub>3</sub>, во II исследуемой

группе –  $35,256 \pm 0,289$  см. При измерении окружности груди в I группе результаты были следующие:  $35,125 \pm 0,395$  см – I1,  $34,057 \pm 0,311$  см – I2 и  $34,986 \pm 0,295$  см – I3, во II исследуемой группе –  $34,572 \pm 0,301$  см.

Оценка по шкале Апгар новорожденных II исследуемой группы на 1-й минуте жизни составила  $8,6 \pm 0,31$  балла, на 5-й минуте жизни составила  $8,8 \pm 0,19$  балла. Результаты оценки новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах показали статистически значимые различия в подгруппах ( $p < 0,05$ ). Так, при оценке новорожденных на 1-й минуте жизни в группе женщин с эндокринным фактором бесплодия отмечалось статистически значимое снижение показателя до  $7,6 \pm 0,65$  баллов по сравнению со II исследуемой группой, где оценка составляла  $8,3 \pm 0,27$  балла ( $p < 0,05$ ). При оценке по шкале Апгар на 5-й минуте жизни в группе женщин с эндокринным и трубно-перитонеальным факторами бесплодия отмечалось статистически значимое снижение показателя –  $8,1 \pm 0,51$  и  $8,3 \pm 0,31$  соответственно по сравнению со II исследуемой группой –  $8,8 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ). В первой клинической группе в асфиксии родилось 16 (22,2 %) детей, во II исследуемой группе родилось 7 (14,6 %) новорожденных. Таким образом, асфиксия новорожденных отмечена достоверно чаще у детей, рожденных в подгруппе женщин с эндокринным и трубно-перитонеальным факторами бесплодия ( $p < 0,05$ ). Все новорожденные были выписаны из стационара, перинатальные потери не отмечены.

### **Заключение**

Таким образом, в результате проведенного исследования нами были показаны особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных в зависимости от способа наступления беременности и фактора бесплодия. Выявлено, что у женщин с беременностью, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, существенно чаще развиваются осложнения течения беременности и родов, патология плода. В подгруппах с эндокринным и трубно-перитонеальным бесплодием отмечена более низкая оценка новорожденных по шкале Апгар, чем в контрольной. Беременность у женщин с трубно-перитонеальным и эндокринным бесплодием сопровождалась высокой частотой перинатальных осложнений. Следовательно, все женщины, прошедшие лечение бесплодия методами ЭКО и ПЭ, должны находиться в группе высокого перинатального риска и нуждаются в более пристальном ведении беременности и родов по сравнению с женщинами с самопроизвольно наступившей беременностью.

### **Список литературы**

1. Калугина А.С. Ведение пациентки с асцитом в течение двух лет после

экстракорпорального оплодотворения и развития синдрома гиперстимуляции яичников. Клинический случай / А.С. Калугина [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 4. – С. 74-77.

2. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник // Руководство для врачей. – М., 2004. – 494 с.

3. Макаров И.О. Ведение беременности после экстракорпорального оплодотворения (Клиническая лекция) /И.О. Макаров // Гинекология. – 2010. – Т.2. – С.21-26.

4. Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода / М.В. Медведев, Е.В. Юдина. – М.: Российская ассоциация врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии, 1998. – 205 с.

5. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Т.1. Акушерство / пер. с англ. под общей ред. проф. А.И. Гуса / Э.Мерц. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 720 с.

6. Сидельникова В.М. Особенности гестационного процесса после ЭКО+ПЭ / В.М. Сидельникова, Б.В. Леонов, З.С. Ходжаева, М.Б. Стрельченко // Проблемы беременности. – 2000. – № 2. – С. 26-30.

7. Стрижаков А.Н. Беременность после экстракорпорального оплодотворения: течение, осложнения, исходы. / А.Н. Стрижаков, В.М. Здановский, З.М. Мусаев, Е.А. Коломнина, И.И. Витязева // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 6. – С. 20-24.

8. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С.20-25.

9. Humaidan P. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 94, no. 2. – P. 389.