

ОСОБЕННОСТИ ГЕСТАЦИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ДОНОРСТВА ООЦИТОВ

Югина А.А.¹, Новикова В.А.¹, Захарова Е.С.³, Хачак С.Н.²

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, e-mail: anna-yugina@mail.ru;

²Перинатальный центр детской краевой клинической больницы г. Краснодара, Краснодар, e-mail: vladislavan@mail.ru;

³Перинатальный центр краевой клинической больницы № 2 г. Краснодара, Краснодар

В современной репродуктивной медицине до настоящего время остаётся крайне востребованными вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), для которых также регламентированы возможности медицинских мероприятий. Современные методы ВРТ имеют в своём арсенале возможность использовать донорские программы (донорство ооцитов, сперматозоидов, суррогатное материнство). Остаются актуальными вопросы прогнозирования нарушений гестации у женщин после ВРТ. С целью прогнозирования осложнений беременности у женщин с донорством ооцитов на основе оценки факторов риска проведено проспективное когортное нерандомизированное исследование. Женщины были распределены на три клинические группы. В основную группу были включены женщины с прогрессирующей беременностью после донорства ооцитов – ДО (n=32). В группу сравнения – женщины с прогрессирующей беременностью после ЭКО без донорских программ (n=53). Группа контроля (n=50) была сформирована с включением условно здоровых женщин со спонтанно наступившей беременностью в естественном менструальном цикле, с физиологическим течением беременности и родов. В результате проведенного исследования были установлены и систематизированы факторы риска для прогнозирования осложнений беременности у женщин с ДО. При беременности после ЭКО с донорством ооцитов увеличены: риск раннего появления (18,44±0,38 недель) УЗ-маркеров плацентарной недостаточности, частота выявления гипертрансаминаземии (84 %), но снижена частота выявления внутривенного холестаза, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, чем при беременности после ЭКО без ДО.

Ключевые слова: донорство ооцитов, экстракорпоральное оплодотворение, беременность, осложнения беременности.

PECULIARITIES OF GESTATION IN WOMEN AFTER THE DONATION OF OOCYTES

Yugina A.A.¹, Novikova V.A.¹, Zakharova E.S.³, Khachak S.N.²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: anna-yugina@mail.ru;

²Perinatal Center of Children's Territorial Clinical Hospital of Krasnodar, Krasnodar, e-mail: vladislavan@mail.ru;

³Perinatal Center of Territorial Clinical Hospital N2 of Krasnodar, Krasnodar

In modern reproductive medicine, up to the present time, auxiliary reproductive technologies (ART) are still in high demand, for which the possibilities of medical measures are also regulated. Modern methods of ART have in their arsenal the opportunity to use donor programs (donation of oocytes, spermatozoa, surrogate motherhood). The questions of forecasting of gestational disorders in women after ART are still relevant. In order to predict complications of pregnancy in women with oocyte donation, a prospective cohort nonrandomized study was conducted based on risk factor assessment. Women divided into three clinical groups. The main group included women with progressive pregnancy after oocyte donation – DO (n = 32). In comparison group - women with progressive pregnancy after IVF without donor programs (n = 53). The control group (n = 50) was formed with the inclusion of conditionally healthy women with spontaneously occurring pregnancy in the natural menstrual cycle, with the physiological course of pregnancy and childbirth. As a result of the study, risk factors were established and systematized to predict complications of pregnancy in women with DO. In pregnancy after IVF, with oocyte donation increased: the risk of early appearance (18.44 ± 0.38 weeks) of ultrasound markers of placental insufficiency, the frequency of detection of hypertransaminazemia (84 %), but the incidence of intrahepatic cholestasis, preeclampsia, gestational arterial hypertension decreased during pregnancy after IVF without DO.

Keywords: oocyte donation, in vitro fertilization, pregnancy, complications of pregnancy.

Современное акушерство и гинекология основывается на реализации обеспечения репродуктивного здоровья нации, поддержания и восстановления фертильности. До настоящего время остаётся крайне востребованными вспомогательные репродуктивные

технологии (ВРТ), для которых также регламентированы возможности медицинских мероприятий. Современные методы ВРТ имеют в своём арсенале возможность использовать донорские программы (донорство ооцитов, сперматозоидов, суррогатное материнство). В Российской Федерации утверждены нормативно-правовые документы, регламентирующие внедрение и применение ВРТ [1-4], профилактику невынашивания беременности в ранние сроки [5]. Однако до настоящего времени у женщин после донорства ооцитов *не* решены и остаются актуальными вопросы прогнозирования нарушений гестации у женщин после ВРТ.

Цель настоящего исследования – прогнозирование осложнений беременности у женщин с донорством ооцитов на основе оценки факторов риска.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное нерандомизированное исследование, которое выполнялось с 2013 (январь) по 2016 (декабрь) годы на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, кафедре факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Женщины были распределены на три клинические группы. В основную группу были включены женщины с прогрессирующей беременностью после донорства ооцитов – ДО (n=32). В группу сравнения – женщины с прогрессирующей беременностью после ЭКО без донорских программ (n=53). Группа контроля (n=50) была сформирована с включением условно здоровых женщин со спонтанно наступившей беременностью в естественном менструальном цикле, с физиологическим течением беременности и родов. Критерии включения в основную группу: репродуктивный возраст, желанная беременность, применение донорства ооцитов вследствие сниженного овариального резерва. Критерии включения в группу сравнения: репродуктивный возраст, желанная беременность, применение ЭКО без донорства ооцитов. Критерии исключения для всех групп: суррогатное материнство, иные показания для донорства ооцитов, кроме сниженного овариального резерва, акушерская или экстрагенитальная патология с высоким риском декомпенсации. Статистическая обработка полученных данных производилась с применением статистических пакетов Statistica 12.0, Microsoft Excel 2013. Рассчитывались: числовые характеристики вариационного ряда (N – число женщин; M – среднее (mean), m – стандартная ошибка среднего; Me – медиана; достоверность различных выборок (p) по t – критерию Стьюдента; относительный риск (relative risk, RR) с 95 % конфиденциальным интервалом (нижняя и верхняя границы, 95 % конфиденциального интервала (confidence

interval, CI), число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat, NNT). При количестве наблюдений менее 10 критерий рассчитывался показатель хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса. Так же рассчитывали силу связи между фактором риска и исходом (по критериям ϕ , Крамера, Чупрова).

Результаты и обсуждение

За указанный период отмечено увеличение числа женщин с прогрессирующей беременностью после ВРТ с 120 в 2014 году до 160 в 2016 году. Возраст женщин ($M \pm SD$), которым потребовалось применение ВРТ, был значительно выше ($32,58 \pm 4,65$ лет, $p < 0,05$), чем в группе контроля ($25,20 \pm 2,09$ лет). Достоверного отличия между возрастом женщин, потребовавших ДО ($32,34 \pm 3,92$ года), и возрастом женщин с ЭКО без ДО ($32,89 \pm 5,19$ года) выявлено не было ($p > 0,05$). Однако для оценки течения беременности нам было важно уточнить возраст донора яйцеклетки, который равнялся $29,41 \pm 3,52$ годам. Возраст донора яйцеклетки оказался значительно выше, чем у женщин в группе контроля ($p < 0,05$), но достоверно ниже, чем у женщин с ДО ($p < 0,05$).

Для женщин, потребовавших ЭКО, характерен более высокий *возраст менархе* ($13,03 \pm 0,26$ лет), чем у женщин со спонтанно наступившей беременностью ($11,44 \pm 0,24$ лет, $p < 0,05$). Более того, у женщин с ДО *возраст менархе* был достоверно выше ($13,81 \pm 0,37$ лет), чем у женщин с ЭКО без ДО ($12,25 \pm 0,25$ лет, $p < 0,05$). У женщин с ЭКО (I–II группы) частота менструально-овариальных нарушений была значительно выше, чем в группе контроля: 69 % ($n=22$) в основной группе и 74 % ($n=39$) в группе сравнения. Отсутствовала достоверность отличий при сравнении частоты менструально-овариальных нарушений в анамнезе у женщин с ДО с женщинами с ЭКО без ДО: $OR=0.790$ [95 % CI 0.301 -2.073], $RR=0.934$ [95 % CI 0.703-1.241], $NNT=20.683$, $Se=0.361$, $Sp=0.583$. В сравнении с условно-здоровыми женщинами со спонтанно наступившей беременностью (III группа, контроль) у женщин с ДО отмечено достоверное отличие: $OR=19.8$ [95 % CI 6.033-64.985], $RR=6.875$ [95 % CI 2.898-16.308], $NNT=1.702$, $Se=0.815$, $Sp=0.818$.

У женщин с ДО *возраст сексуального дебюта* ($22,43 \pm 0,97$), как и у женщин с ЭКО без ДО ($20,43 \pm 0,63$), был достоверно выше, чем у женщин со спонтанно наступившей беременностью ($18,57 \pm 0,4$). В настоящем исследовании ассоциаций с *возрастом сексуального дебюта* и необходимостью применения донорства ооцитов выявлено не было.

Заслуживает внимания анализ гинекологического анамнеза. Отличительной особенностью женщин с ДО было превосходство частоты первичного бесплодия по сравнению с женщинами с ЭКО без ДО и Я: $OR=4.969$ [95 % CI 1.907-12.947], $RR=2.116$ [95 % CI 1.372-3.265], $NNT=2.638$, $Se=0.561$, $Sp=0.795$. Была установлена средняя связь

между первичным бесплодием и необходимостью ДО: критерий Хи-квадрат = 11.486 ($p < 0,01$).

Мы предполагали, что у женщин с ДО будут достоверно чаще преобладать эндоскопические (коагуляция ткани яичника) или фармакологические методы лечения, которые и будут объяснять в какой-то мере снижение овариального резерва. Однако, вопреки нашим гипотезам, у женщин с ДО были выявлены в анамнезе только кисты яичников, потребовавшие эндоскопических хирургических манипуляций, но с коагуляцией ложа удалённой кисты: NNT=4.0, Se=1.0, Sp=0.688; установлена относительно сильная связь между цистэктомией в анамнезе и необходимостью ДО: критерий Хи-квадрат = 14.627 ($p < 0,01$). Не было выявлено аналогичных связей, ожидаемых, предполагаемых нами, между спаечным процессом малого таза, коагуляцией очагов эндометриоза, синдромом поликистозных яичников, диатермокаутеризацией или дреллингом ткани яичника у женщин с СПКЯ, применением агонистов гонадолиберина, тубэктомии и необходимостью донорства ооцитов.

При оценке экстрагенитального анамнеза было установлено, что только для женщин с ДО было характерно наличие тяжелого течения детских инфекций, перенесенных в пубертатном периоде: NNT=8.0, Se=1.0, Sp=0.654 в сравнении с группой контроля. Установлена средняя связь между тяжелым течением детских инфекций, перенесенных в пубертатном периоде, и необходимостью ДО: критерий Хи-квадрат = 6.952 ($p < 0,01$). Учитывая отсутствие данного осложнения у женщин II и III групп, OR и RR определить не представилось возможным. Избыточная масса тела была выявлена только у женщин I–II групп. Достоверного различия в частоте избытка массы тела выявлено не было: OR=1.298 [95 % CI 0.406-4.155], RR=1.242 [95%CI 0.472-3.255], NNT=27.355, Se=0.429, Sp=0.634. Аналогичные данные получены при анализе частоты гипотиреоза: OR=1.504 [95 % CI 0.517-4.380], RR=1.472 [95 % CI 0.632-3.428], NNT=12.471, Se=0.471, Sp=0.647.

При анализе репродуктивного анамнеза выяснилось, что только у 6 % женщин II группы в анамнезе имелись самопроизвольные выкидыши. Женщины с ДО, вероятнее всего, не имели выкидышей в анамнезе в связи с значительными нарушениями репродуктивной функции, что явилось причиной первичного бесплодия у 72 % женщин. Достоверного отличия в количестве попыток ЭКО выявлено не было. Максимально число попыток ЭКО у женщин с донорством ооцитов было 7, Me=2, а для женщин с ЭКО без донорства ооцитов максимально число попыток ЭКО – 6, Me=1. Тем не менее, среднее значение оказалось сопоставимым у женщин обеих групп: $2,74 \pm 0,3$ vs. $2,23 \pm 0,27$, $p > 0,05$.

Несмотря на то, что у женщин с ДО достоверно чаще выявлены в анамнезе факторы, влияющие преимущественно на эндокринную регуляцию репродуктивной функции, при

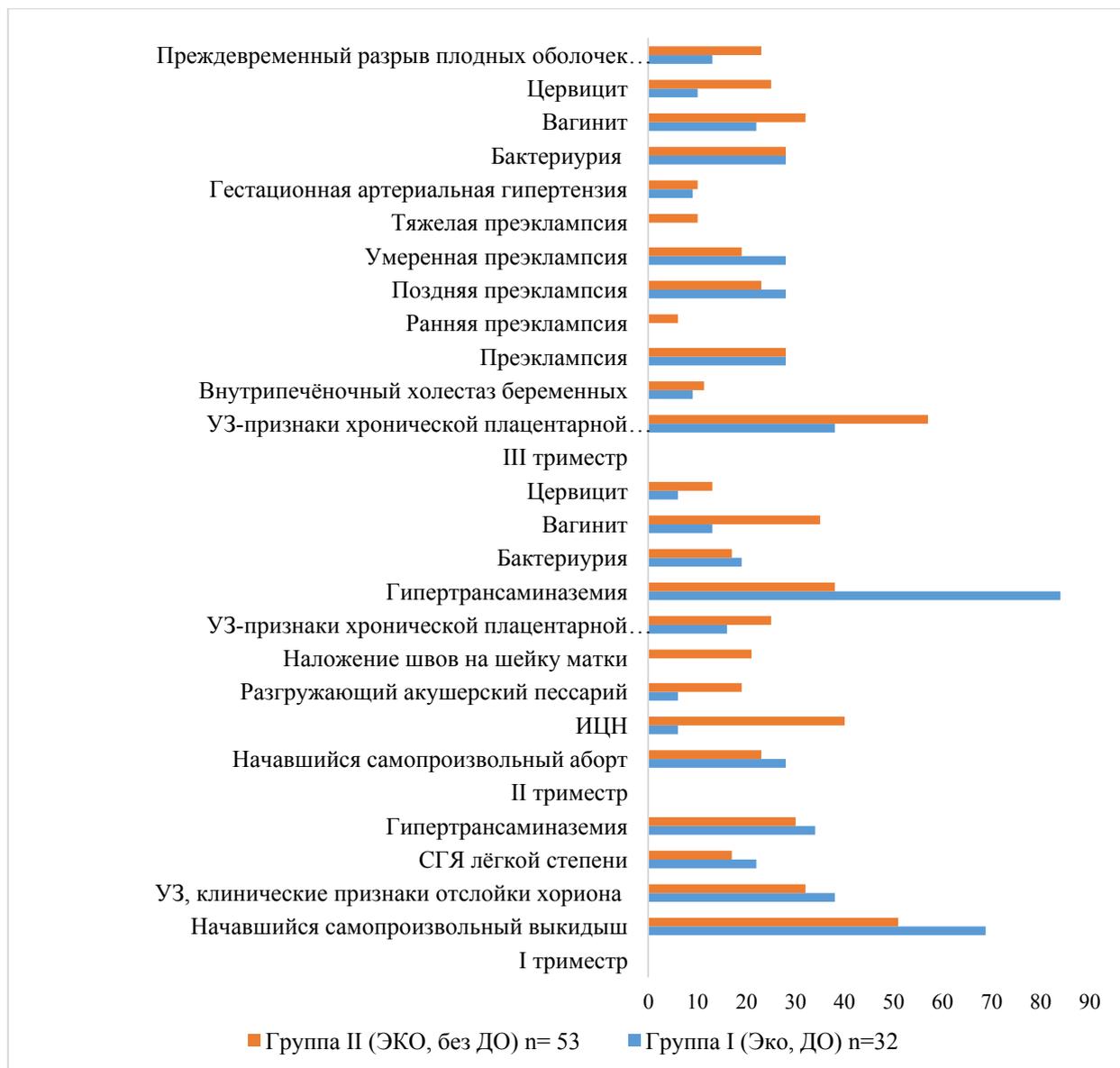
анализе предполагаемых причин бесплодия, потребовавших ЭКО, достоверного отличия также не было выявлено ($p>0,05$). Для женщин с ЭКО, независимо от необходимости донорства ооцитов, частота выявления трубно-перитонеального, эндокринного или смешанного фактора бесплодия были сопоставимы.

В настоящем исследовании было установлено, что у женщин I–II групп осложнения I триместра беременности по частоте были практически сопоставимы. При сравнении особенностей течения беременности в различные триместры беременности у женщин с ЭКО независимо от донорства ооцитов (у женщин I–II групп) было установлено значительно большая частота и вариабельность осложнений, чем у женщин группы контроля. Так, единственным значительным осложнением беременности у женщин III группы был угрожающий самопроизвольный выкидыш в I триместре у 14 % ($n=7$) и во II триместре беременности, в то время как у женщин I–II группы данное осложнение было диагностировано у 100 % женщин. Степень связи ЭКО с различными осложнениями беременности представлена в таблице.

Степень связи ЭКО с различными осложнениями беременности в различные гестационные сроки в порядке возрастания значимости (хи-кадрата)

Осложнения беременности в различные триместры	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса
I триместр беременности		
Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)	10.677	8.951
Гипертрансаминаземия	19.853	17.917
Отслойка хориона	21.726	19.750
Начавшийся выкидыш	45.246	42.787
II триместр беременности		
Хроническая плацентарная недостаточность (ХрПН) до 20 недель	12.217	10.453
Начавшийся выкидыш	14.628	12.808
Истмико-цервикальная недостаточность	16.308	14.450
Гипертрансаминаземия	42.413	40.012
III триместр беременности		
Гестационная артериальная гипертензия	5.002	3.456
Внутрипеченочный холестаз беременных	5.672	4.098
Преэклампсия	17.170	15.293
Хроническая плацентарная недостаточность	35.863	33.595

При сравнении особенностей течения беременности (рисунок) у женщин I и II групп были получены следующие данные.



Сравнение осложнений гестации у женщин с ЭКО

Обращает на себя внимание наличие у женщин I–II группы с сопоставимой частотой таких осложнений, как начавшийся самопроизвольный выкидыш, УЗ- и клинические признаки отслойки хориона, синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) лёгкой степени и гипертрансаминаземия. Если начавшийся самопроизвольный выкидыш с признаками отслойки хориона или без них, СГЯ лёгкой степени были ожидаемы, то выявление гипертрансаминаземии у 34 % (n=11) женщин I группы и 30 % (n=16) женщин II группы требуют дальнейшего изучения. Выявленная гипертрансаминаземия могла быть проявлением раннего токсикоза. Однако выявление гипертрансаминаземии во II триместре беременности у 84 % (n=27) женщин I группы и 38 % (n=20) женщин II группы уже не

укладывается в критерии раннего токсикоза и могут рассматриваться как вероятная реакция на массивную фармакотерапию как в преконцепционном периоде, так и в течение беременности.

Течение II триместра беременности охарактеризовалось осложнениями только у женщин с ЭКО как в I, так и II группах. Осложнениями явились не только угроза выкидыша у 100 % женщин, но и начавшийся выкидыш у 28 % женщин I группы и 23 % женщин II группы ($p > 0,05$). Представляет интерес наличие истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). Как мы и предполагали, у женщин с ДО вероятной основной причиной бесплодия являлся эндокринный фактор, обусловленный низким овариальным резервом. Действительно, ИЦН значительно чаще была диагностирована у женщин II группы (40 %, $n=21$, $p < 0,05$). В I группе ИЦН была выявлена только у двух женщин, что составило 6 %. Далее, у женщин с ДО коррекции ИЦН была эффективно достигнута наложением акушерского разгружающего пессария. Срок диагностики ИЦН и установки пессария был одним и тем же, что означает отсутствие таких осложнений, как цервицит, вагинит, кровомазание и т.д.

Только у 19 % ($n=10$) женщин II группы использовался пессарий. 21 % ($n=11$) женщин потребовалась хирургическая коррекция ИЦН (наложение швов на шейку матки). У женщин II группы срок беременности при диагностике ИЦН составил $20,44 \pm 0,72$ недель, что было достоверно позже, чем у женщин с ДО ($17,5 \pm 2,5$ недель в I группе). Срок беременности, в котором были достигнуты условия для наложения швов (лечение цервицита, вагинита), составил $21,39 \pm 0,66$ недель. Таким образом, в настоящем исследовании на основании меньшего срока беременности при диагностике ИЦН и отсутствии признаков инфекционно-воспалительного процесса в шейке матки, влагалища мы можем предположить, что ИЦН у женщин с ДО имеет преимущественно эндокринный генез (недостаточность). При оценке значимости ЭКО на риски ИЦН в зависимости от наличия донорства ооцитов выяснилось, что у женщин с ЭКО без ДО (II группа) данная связь значительно выше, чем у женщин с ДО (I группа).

УЗ-маркеры хронической плацентарной недостаточности (ХрПН) до 20 недель беременности были диагностированы только у женщин I и II групп с сопоставимой частотой (16 % и 25 % соответственно). У женщин I группы она была выявлена в $18,44 \pm 0,38$ недель беременности, во II группе – в $17,93 \pm 0,32$ недель беременности. Несмотря на то, что частота выявления ХрПН и срок беременности при первичной диагностике был сопоставим, обращает внимание наличие УЗ-признаков у женщин I–II групп не только нарушений гемодинамики маточно-плацентарной, но и у женщин II группы нарушений плодово-плацентарной гемодинамики у 1 % женщин и маловодия у 2 % женщин. Несмотря на

малочисленность женщин с данной патологией, полученные результаты требуют индивидуальной лечебной тактики и динамического контроля эффективности лечения у данных женщин.

При оценке гипертрансаминаземии, как говорилось ранее, отмечено увеличение данного осложнения у женщин с ЭКО. Однако во II триместре частота гипертрансаминаземии у женщин с ДО была многократно выше, не только при внутригрупповом сравнении с I триместром беременности, но и при сравнении с частотой у женщин II группы. В I группе частота гипертрансаминаземии составила 84 %, у женщин II группы – 38 % ($p < 0,05$). Чем обусловлен такой рост, убедительно обосновать в рамках настоящего исследования не представлялось возможным. Однако это может явиться предметом последующих исследований.

При оценке течения беременности было установлено характерное более раннее появление УЗ-маркеров ХрПН у женщин I группы, что составило $23,76 \pm 0,82$ недель в сравнении с $26,35 \pm 0,91$ недель в II группе ($p < 0,05$). В III триместре беременности у женщин I–II групп были помимо УЗ-признаков маловодия, нарушений маточно-плацентарной гемодинамики, была выявлена задержка роста плода (ЗРП) у 6 % женщин в I группе и 11 % во II группе. Более того, во II группе у 6 % женщин была диагностирована преэклампсия с ранним началом и тяжелым течением у 10 % женщин, что явилось показанием к досрочному родоразрешению путем кесарева сечения.

Такие осложнения, как внутripеченочный холестаз, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, инфекционно-воспалительные осложнения (бактериурия, цервицит, вагинит) в I и II группах в III триместре беременности были выявлены с сопоставимой частотой. Несмотря на то, что частота ПРПО у женщин II группы была выше и составила 23 %, а в I группе 13 % ($p > 0,05$), достоверных отличий в сроке беременности установлено не было ($33,9 \pm 0,31$ vs. $32,79 \pm 0,76$ недель, $p > 0,05$). Следовательно, III триместр беременности у женщин с ДО отличался более ранним появлением УЗ-маркеров ХрПН, однако менее осложненным течением беременности, чем у женщин с ЭКО без донорства ооцитов.

Выводы. В результате проведенного исследования были установлены и систематизированы следующие факторы риска для прогнозирования осложнений беременности у женщин с ДО. Для беременных после ЭКО с ДО характерны специфические анамнестические данные: возраст донора яйцеклетки ниже, чем у реципиента ($29,41 \pm 3,52$ vs. $32,58 \pm 4,65$ лет, $p < 0,05$), но выше, чем у условно-здоровых беременных ($25,20 \pm 2,09$ лет, $p < 0,05$); возраст менархе ($13,03 \pm 0,26$ лет, $p < 0,05$), возраст сексуального дебюта $22,43 \pm 0,97$ ($p < 0,05$), высокая частота менструально-овариальных нарушений ($OR = 19.8$ [95 % CI 6.033-

64.985], RR=6.875 [95 % CI 2.898-16.308]); высокая частота первичного бесплодия (OR=4.969 [95 % CI 1.907-12.947], RR=2.116 [95 % CI 1.372-3.265], критерий Хи-квадрат = 11.486 (p<0,01); удаление кистом яичника с коагуляцией ложа (критерий Хи-квадрат = 14.627 (p<0,01); тяжелое течение детских инфекций, перенесенных в пубертатном периоде (критерий Хи-квадрат = 6.952 (p<0,01). При беременности после ЭКО с донорством ооцитов увеличены: риск раннего появления (18,44±0,38 недель) УЗ-маркеров плацентарной недостаточности, частота выявления гипертрансаминаземии (84 %), но снижена частота выявления внутрипеченочного холестаза, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, чем при беременности после ЭКО без ДО.

Список литературы

1. Об основах здоровья граждан в РФ: Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ [Электронный ресурс]. – URL: <http://base.garant.ru/57428163> (дата обращения: 30.09.2017).
2. Об утверждении порядка направления граждан Российской Федерации для оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации, с применением специализированной информационной системы: Приказ Минздравсоцразвития России №1689н от 28.12.2011 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71019634/#ixzz4c8L7ti2g> (дата обращения: 30.09.2017).
3. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 107н от 30 августа 2012 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70218364> (дата обращения: 30.09.2017).
4. О внесении изменений в порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничения к их применению, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107н: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 июня 2015 г. № 332н [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71019634/#ixzz4c8L7ti2g> (дата обращения: 30.09.2017).
5. Федеральные клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения (протокол лечения)». – Москва, 2016. – 32 с.