На правах рукописи

ИАКАШВИЛИ СОФИКО НУГЗАРОВНА

ВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНА НА ПОДГОТОВКУ ОРГАНИЗМА К РОДАМ

14.01.01- акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Самчук Петр Михайлович**

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующая кафедрой

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник 1-ого акушерского отделения патологии беременности

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (ГБУЗ МО МОНИИАГ), г. Москва

Защита диссертации состоится «___» _____2019г. в ___часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, дом 37/1 и на сайте организации: https://www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.040.03
доктор медицинских наук,
профессор **Шулутко Александр Михайлович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность темы исследования

По данным ВОЗ, бесплодие в настоящее время, является до конца нерешенной, серьёзной медицинской и социальной проблемой. Распространённость бесплодия составляет от 15 до 20%, и при этом, имеет тенденцию к постоянному росту (Н.М. Подзолкова, Н.Л. Шамугия, Ю.А. Колода, М.Ю. Скворцова, 2018).

В настоящее время, проблему бесплодия успешно решает экстракорпорально оплодотворение и перенос эмбриона (ЭКО и ПЭ) (за последние 40 лет более 5 млн. детей родилось с помощью вспомогательных репродуктивных технологи (ВРТ), более 3,5 млн., супружеских пар стали родителями.

Параллельно появлению новых технических возможностей лечения бесплодия растет необходимость оценки последствий применения указанных методов при лечении различных форм бесплодия на течение беременности, родов и здоровье детей. Массивная гормональная стимуляция функции яичников приводит к повышению содержания эстрогенов в крови матери и эндометрии, дефициту прогестерона, что нарушает секреторную трансформацию эндометрия и создает неблагоприятный фон для процессов инвазии трофобласта и формированию плацентарных нарушений (C. Thomopoulos, C. Tsioufis, 2013; Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., 2014).

Течение беременности после ЭКО и ПЭ характеризуется высокой частотой возникновения акушерской и перинатальной патологии. При беременности после ЭКО и ПЭ частота угрозы прерывания составляет до 76,5%, преждевременные роды (ПР) происходят в 10,1% (ОШ, 1,75; 95% ДИ, 1,50-2,03), преэклампсия достигает 40%, фетоплацентарная недостаточность (ФПН) наблюдается более чем в 70% случаев, синдром задержки роста плода (СЗРП) возникает с частотой от 18 до 30% (А.Н. Стрижаков, В.М. Здановский, 2001; T.C. Plowden, C.M. Novak, 2013; Егорова А.Т., Руппель Н.И. и соавт., 2015; Cavoretto P., Candiani M., et ai., 2018).

При родоразрешении беременных после ЭКО и ПЭ предпочтение отдается оперативному методу , что является тревожным фактом, так как, частота кесарева сечения (КС) колеблется от 26,5% - до 98,1%, иногда достигая 100 % (А.Н. Стрижаков, О.Р. Баев, 2000; М.А. Курцер, Л.Х. Ероян, 2001; A. Sazonova, K. Källen, 2011; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Okun N, Sierra S. 2014; Z. Jie, D. Yiling, 2015; C.Y. Spong, 2015). На ряду с этим, оценка степени тяжести акушерской и перинатальной патологии возникающей в зависимости от формы бесплодия и изучение влияния ее на

состояние новорожденных при параллельном изучении особенностей подготовки шейки матки к родам в группах с бесплодием, позволит совершенствовать отбор беременных после ЭКО и ПЭ к самопроизвольным родам в затылочном предлежании.

Степень разработанности темы исследования

Полученные данные помогут расширить современные представления о подготовке организма беременной к родам, после ЭКО и ПЭ. Полученные результаты об отсутствии различий в подготовке родовых путей при беременности после ЭКО и ПЭ и самопроизвольно наступившей, позволит расширить показания к самопроизвольным родам при головном предлежании, и снизить высокую частоту операций кесарева сечения у женщин после ЭКО и ПЭ. Результаты данного исследования позволят выявить оптимальные критерии оценки развития фетоплацентарной недостаточности, в зависимости от формы бесплодия.

Цель исследования: совершенствование принципов отбора беременных после ЭКО и ПЭ к самопроизвольным родам в затылочном предлежании, на основании оценки влияния фетоплацентарного комплекса на готовность родовых путей, в зависимости от формы бесплодия.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения и исход одноплодной беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, в зависимости от этиологического фактора бесплодия.
2. Оценить состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с ЭКО на основе изучения основных критериев плацентарных нарушений, уровня гормонов плаценты, синдрома задержки роста плода и данных гистологического исследования плаценты в зависимости от формы бесплодия.
3. Определить сроки и степень зрелости родовых путей в зависимости от содержания гормонов плаценты, у женщин с беременностью наступившей после ЭКО и ПЭ, в зависимости от формы бесплодия.
4. Оценить показатели состояние новорожденных от женщин после ЭКО и ПЭ, в зависимости от формы бесплодия.

Научная новизна

Впервые предпринята попытка комплексного подхода к изучению состояния фетоплацентарной системы, оценки гормональной функции плаценты и их влияния на

подготовку организма к родам у беременных с одноплодной беременностью после ЭКО и ПЭ в зависимости от формы бесплодия.

В результате проведенного исследования, выявлены риски неблагоприятного течения беременности и перинатальных осложнений при различных формах бесплодия.

Полученные данные помогут оценить степень готовности шейки матки к родам, при одноплодной беременности после ЭКО и ПЭ, в зависимости от форм бесплодия и дифференцировано подойти к методам родоразрешения, пересмотрев показания к кесареву сечению в этой группе.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные позволят расширить современные представления о подготовке организма беременной к родам, после ЭКО и ПЭ. Отсутствие различий в подготовке родовых путей при беременности после ЭКО и ПЭ и самопроизвольно наступившей, позволит расширить показания к самопроизвольным родам при головном предлежании, и снизить высокую частоту операций кесарева сечения у женщин после ЭКО и ПЭ. Результаты данного исследования позволят выявить оптимальные критерии оценки развития фетоплацентарной недостаточности, в зависимости от формы бесплодия.

Полученные результаты позволят оптимизировать тактику ведения беременных и родов при различных формах бесплодия.

Основные положения выносимые на защиту:

1. Беременность, наступившая в результате ЭКО и ПЭ ассоциирована с высокой частотой гестационных осложнений, особенно в подгруппе с эндокринной и трубно-перитонеальными формами бесплодия.

2. В группе беременных после ЭКО и ПЭ по сравнению с контрольной, отмечено снижение уровня эстриола на протяжении всей беременности и сроке 37-38 недель, что может быть расценено как нарушение гормонопродуцирующей функции плаценты и проявлением плацентарной недостаточности вне зависимости от формы бесплодия.

3. Достоверных различий в подготовке шейки матки к родам в сроке 37-38 недель у женщин с одноплодной беременностью наступившей после ЭКО и ПЭ и самостоятельно наступившей не отмечено.

Методы исследования В работе использованы клинические, инструментальные, лабораторные и гистологические методы исследования. Объектом исследования явились 120 беременных с одноплодной беременностью, наступившей в следствии ЭКО и

самопроизвольно. Предмет исследования: - результаты обследования данной категории женщин, результаты гистологии плацент. Результаты, полученные в ходе работы, проанализированы с применением методов статистического анализа.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность полученных в ходе исследования результатов определяется достаточным объемом клинического материала и современных методов исследования с применением критериев доказательной медицины. Получен акт проверки первичной документации с указанием того, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены автором лично. Текст диссертации написан автором лично.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований включены в программу практических занятий, лекционного курса кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения РФ; используются в лечебно-диагностической работе филиала городской клинической больницы имени В.В. Вересаева, Департамента здравоохранения города Москвы.

Апробация научных результатов

Апробация диссертации состоялась на научной конференции кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 28.11.2018г. (протокол №4).

Личный вклад автора

Автор провел литературный обзор отечественных и зарубежных источников, по теме исследования, сформулировал цель и задачи. Автору принадлежит ведущая роль в выборе алгоритма исследования, анализе и обобщении полученных данных. Автор лично набирал пациенток для исследования, составил компьютерную базу данных, провел аналитическую и статистическую обработку полученных данных. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от постановки задач и их реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.01- Акушерство и гинекология, а также области исследования согласно п. 4 - Разработка и усовершенствование метода диагностики и профилактики осложненного течения

беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизации диспансеризации беременных и гинекологических больных.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав: обзора литературы (глава I), клинической характеристики обследованных беременных и методов обследования (глава II), результатов собственного исследования (глава III), обсуждения полученных результатов (глава IV), а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 163 источника, их которых 57 источников - отечественные, 106 - зарубежных авторов. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована 61 таблицами и 13 рисунками.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и науки РФ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных беременных и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета, Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), филиале ГКБ имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы, в период с 2014-2017г.

В соответствии с поставленной целью нами проведена комплексная проспективная оценка течения беременности и родов у 120 женщин с одноплодной беременностью.

На первом этапе нашего исследования проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, согласно стандартам оказания медицинской помощи (приказ МЗ РФ №572н от 12.11.2012г.)

Формирование основной группы и группы сравнения. Все женщины были разделены на 2 клинические группы: **основную 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 этиологической формы бесплодия. В **I_1 подгруппу** (n=35) включены беременные с трубно-перитонеальной формой бесплодия, во **I_2 подгруппу** (n=19) – беременные с эндокринной формой

бесплодия, в **I_3 подгруппу** (n=18) – беременные с мужской формой бесплодия. **Контрольную группу** составили женщины с одноплодной самостоятельно наступившей беременностью (n=48).

На втором этапе нами проведено изучение особенностей течения беременности и комплексная сравнительная оценка состояния фетоплацентарной системы у женщин с беременностью после ЭКО и ПЭ в зависимости от форм бесплодия.

Третьим этапом нашей работы являлась оценка особенностей подготовки шейки матки к родам в основной группе в зависимости от формы бесплодия. Анализ перенатальных исходов в подгруппах с различными формами бесплодия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведенного исследования частота осложненного течения данной беременности встречалась чаще в I клинической группе 46 (63,9%) случаев, во II клинической группе частота осложнений составила 9 (18,6%) случаев, что является достоверным различием сравниваемых параметров ($p<0,05$).

Угроза прерывания беременности и/или преждевременных родов была диагностирована у 58 (80,6%) беременных I клинической группы (Таблица 1). У 30 (41,7%) беременных угроза выкидыша диагностирована в I триместре беременности, по поводу чего пациентки были госпитализированы и получали терапию, направленную на пролонгирование беременности (дидрогестерон внутрь 20-40 мг/сутки или микронизированный прогестерон интравагинально 200 мг/сутки).

Таблица 1. Угроза прерывания беременности и преждевременных родов

Группа	Подгруппа	Угроза прерывания беременности и преждевременных родов (триместр)			Преждевременные роды (ПР) (35±4дня)
		I триместр	II триместр	III триместр	
I группа (n=72)	I_1 (n=35)	16 (45,7%)*	19 (54,3%)*	16 (45,7%)*	5 (14,29%)
	I_2 (n=19)	9 (47,4%)*	10 (52,6%)*	10 (52,6%)*	4 (21,05%)*
	I_3 (n=18)	5 (27,8%)*	4 (22,2%)*	4 (22,2%)*	1 (5,56%)
II группа (n=48)		5 (10,4%)	6 (12,6%)	4 (8,3%)	2 (4,2%)

Примечание: * – статистически значимые различия по отношению к группе контроля ($p<0,05$).

Осложнения беременности у обследуемых женщин

Были выявлены статистически значимые различия в частоте угрозы прерывания беременности и преждевременных родов между группами сравнения, так угроза преждевременных родов во II и III триметре беременности была значительно выше у женщин I клинической группы и составила 33 (45,8%) во II триместре, и 36 (50%) в III триместре беременности. Тогда как 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 ($p<0,05$).

Преждевременные роды отмечены в I_1 подгруппе (14,29%), I_2 подгруппе (21,05%), I_3 подгруппе (5,56%) в контрольной группе 4,2% случаев. Умеренная преэклампсия (ПЭ) встречалась в I_1 подгруппе (37,1%), I_2 подгруппе (26,3%), I_3 подгруппе (22,2%) в контрольной группе в 12,5% случаев.

На фоне проведенной сохраняющей терапии преждевременные роды в основной группе произошли у 10 (13,88%) пациенток, при сроке 34-36 недель беременности, тогда как во II исследуемой группе отмечались только у 2 (4,2%) пациенток.

При оценке гормонального статуса беременных уровень хорионического гонадотропина (ХГ) проведенного в 16-18 недель, во всех подгруппах I исследуемой группы, достоверно выше показателя во II-й группе (38,4±2,43 МЕ/мл) и составил в I_1, I_2 и I_3 подгруппах 51,2±5,86 МЕ/мл, 49,6±4,98 МЕ/мл и 52,7±6,64 МЕ/мл соответственно ($p<0,05$). В сроке 28-32 недели статистически значимые различия отмечались лишь в группе пациенток с эндокринным бесплодием (46,4±4,87 МЕ/мл) в сравнении со II группой (34,2±3,54 МЕ/мл) ($p<0,05$). В сроке беременности 37-38 недель достоверных различий показателя ХГ не отмечалось ($p>0,05$) (Рисунок 1).

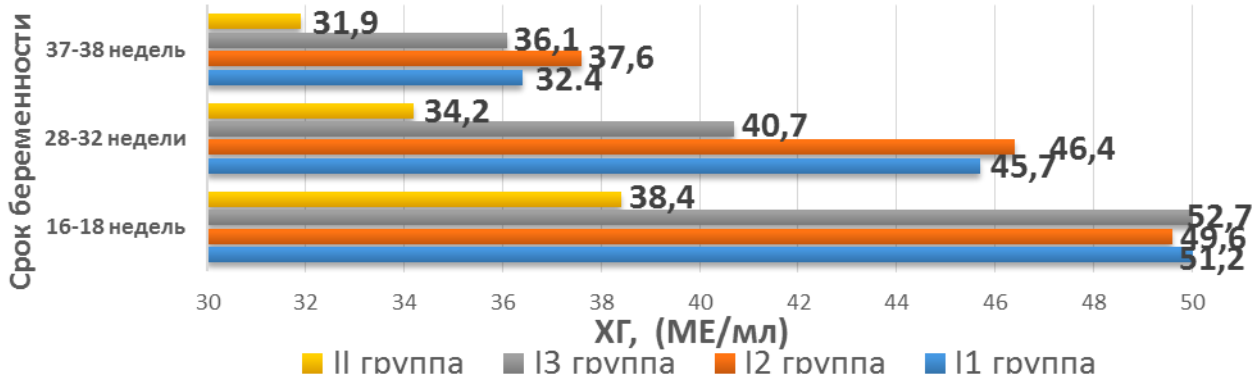

Рисунок 1. Динамика изменения уровня ХГ у беременных после ЭКО и ПЭ и самопроизвольной беременности.

Исследование прогестерона в I клинической группе позволило выявить следующую динамику: в сроки гестации 16-18 недель отмечалась достоверно высокая концентрация уровня прогестерона в сравнении со II (144,2±8,45 нмоль/л) исследуемой группой, достигая значений в I_1 подгруппе- 172,2±10,72 нмоль/л во I_2 подгруппе 171,1±9,93 нмоль/л и 168,2±8,27 нмоль/л в I_3 подгруппе ($p<0,05$). Отмеченное повышение, вероятно, связано с назначением микронизированного прогестерона (400-600 мг интравагинально до 28-32 недель беременности) пациенткам беременность которых наступила после ЭКО и ПЭ. В сроке беременности 28-32 недели статистически значимых различий уровня прогестерона между группами не отмечалось, однако в 37-38 недель только в подгруппе с эндокринным фактором бесплодия данный показатель был значительно ниже (331,5±10,64 нмоль/л), относительно II исследуемой группы (385,2 ± 24,28 нмоль/л) ($p<0,05$), что можно связать со снижением гормонопродуцирующей функции в этой подгруппе женщин и расценить, как фактор риска развития плацентарной недостаточности (Рисунок 2).

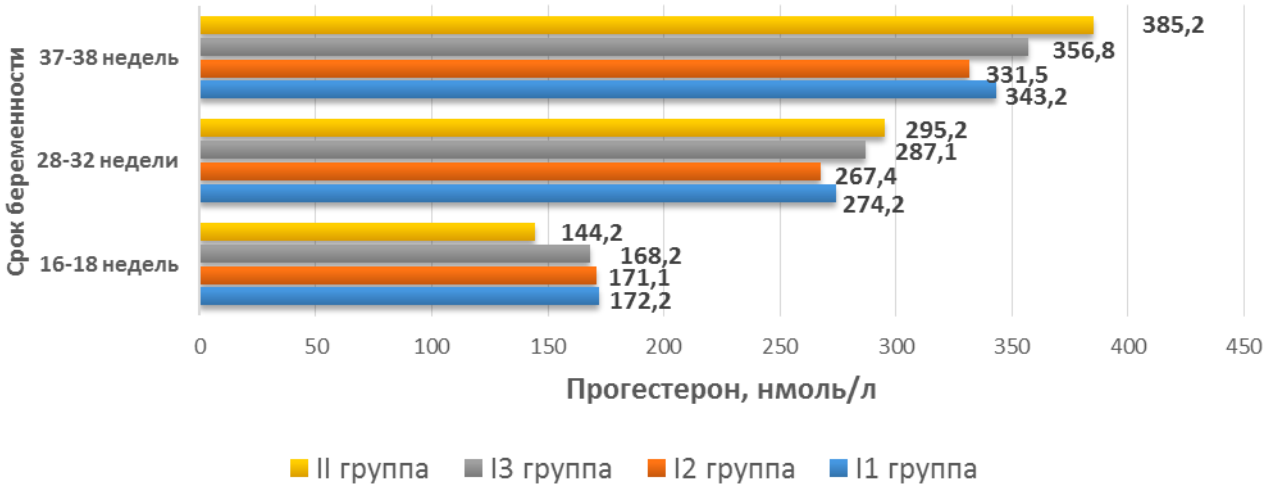

Рисунок 2. Динамика изменения уровня прогестерона у беременных с ЭКО и ПЭ и самопроизвольной беременности.

Необходимо отметить, что уровни других гормонов (плацентарный фактор роста, плацентарный лактоген), так же статистически значимо были ниже у пациенток I_1 и I_2 подгруппы по сравнению с группой контроля (Рисунок 3).

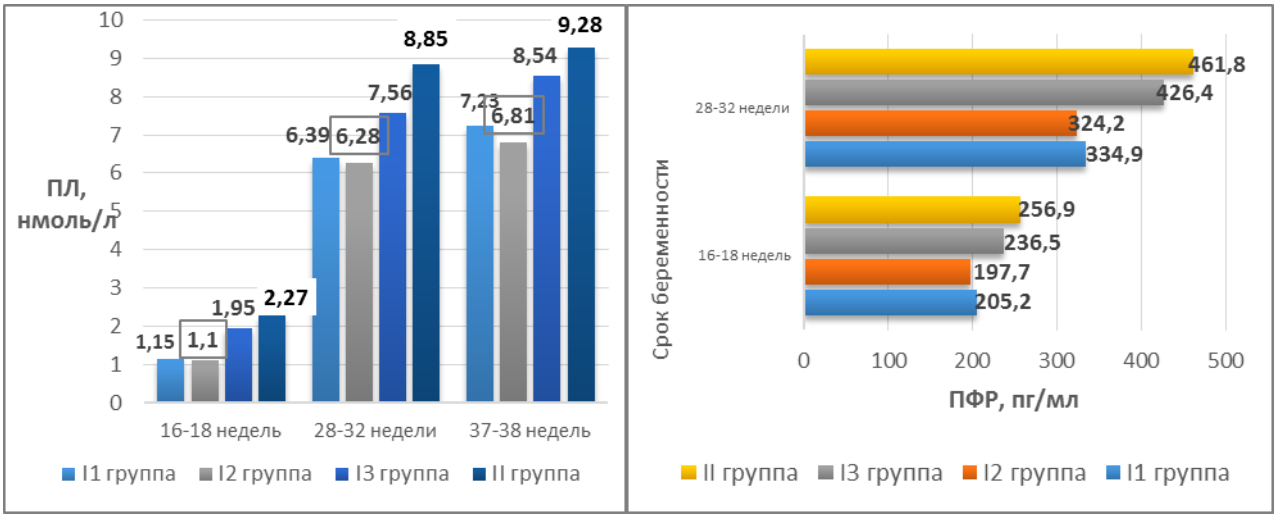

Рисунок 3. Динамика изменения уровня ПЛ, ПФР у беременных с ЭКО

В группе беременных после ЭКО и ПЭ по сравнению с контрольной при оценке показателей эстриола, было отмечено снижение его уровня на протяжении всей беременности и сроке 37-38 недель, что может быть расценено как нарушение гормонопродуцирующей функции плаценты и проявлением плацентарной недостаточности вне зависимости от формы бесплодия. (Рисунок 4).

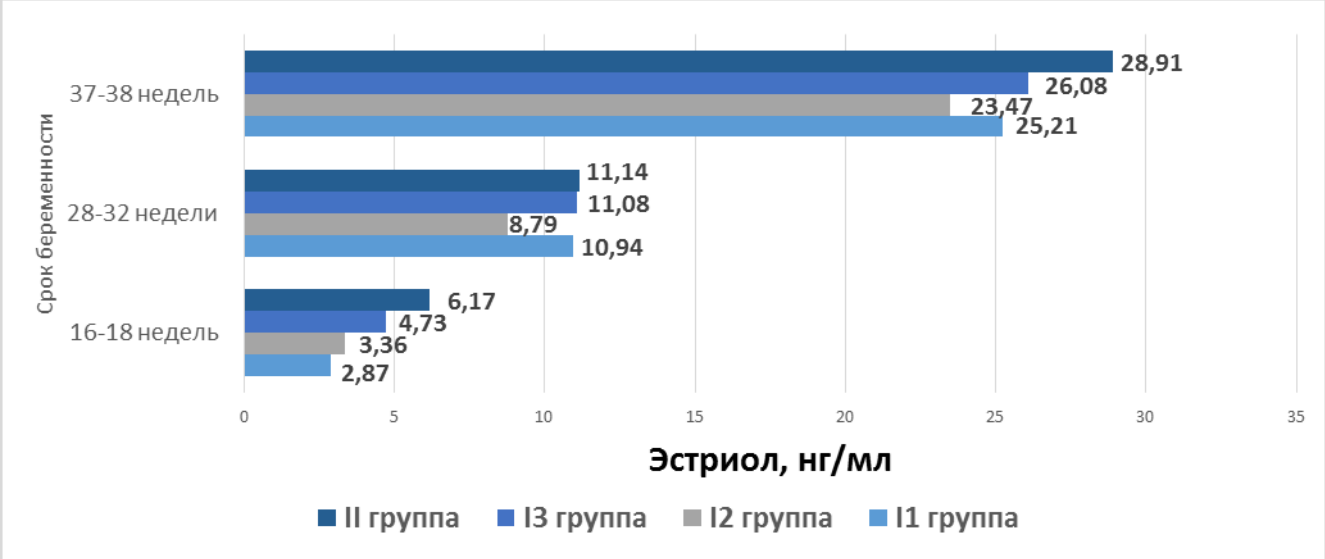

Рисунок 4. Динамика изменения уровня эстриола у беременных с ЭКО и ПЭ и самопроизвольной беременностью

При оценке ультразвуковых маркеров плацентарных нарушений оценивали количество и качество околоплодных вод, индекс амниотической жидкости (ИАЖ) для

каждого срока беременности, согласно которому судили о многоводии (отклонение индекса амниотической жидкости в большую сторону) или маловодии (отклонение индекса амниотической жидкости в меньшую сторону).

При оценке количества околоплодных вод преобладало маловодие, так в I группе женщин оно составило 11,1% случаев, во II группе 6,25%. Следует отметить, что с увеличение срока гестации частота выявления маловодия достоверно возрастала ($p<0,05$). Многоводие было диагностирована у 3 (6,3%) женщин II контрольной группы, и у 8 (11,1%) женщин в I исследуемой группе.

Преждевременное старение плаценты (II и III степени зрелости) встречалось статистически чаще у женщин всех подгрупп основной группы, чем в контрольной, и составило 25% в I группе и 4,17% во II клинической группе ($p<0,05$). Следует отметить, что в подгруппе женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, частота преждевременного старения плаценты составила 28,6%, тогда как у женщин с мужским фактором бесплодия она равнялась только 11,1% случаев ($p<0,05$). Статистических значимых различий между степенью старения плаценты у женщин с трубно-перитонельным фактором бесплодия и эндокринным фактором не выявлено ($p>0,05$), (Таблица 2).

Таблица 2– Ультразвуковые маркеры плацентарных нарушений

Группа	Подгруппа	Преждевременное старение плаценты (II и III степень зрелости)	Маловодие	Многоводие
I (n=72)	I_1 (n=35)	10 (28,6%)*	5 (14,3%)*	4 (11,4%)*
	I_2 (n=19)	6 (31,5%)*	2 (10,5%)*	2 (10,5%)
	I_3 (n=18)	2 (11,1%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)
II группа (n=48)		2 (4,17%)	3 (6,3%)	3 (6,3%)

Примечание: * – статистически значимые различия выявленные между группами ($p<0,05$).

При оценке гемодинамических показателей системы мать-плацента-плод с использованием классификации предложенной А.Н. Стрижаковым и соавт. (1989),

установлено, что у беременных I-й клинической группы чаще наблюдалось нарушение кровотока относительно II исследуемой группы (p<0,05). Так нарушение кровотока I степени в III триместре, достоверно выше отмечено в I клинической группе: в подгруппе женщин с трубно-перитонеальным бесплодием данный показатель составил 74,2%, в подгруппе с эндокринным бесплодием 78.9%, тогда как во II клинической группе частота нарушения кровотока I степени отмечена в 8,33% случаев, у женщин с мужским фактором бесплодия 55,5% (p<0,05). Нарушение кровоток II и III степени диагностировано только в группе женщин с беременностью наступившей после ЭКО и ПЭ. Нарушение кровотока II степени диагностировано в I_1 подгруппе в 22,86% случаев, во I2 подгруппе 36,84%, что достоверно выше чем в I3 подгруппе женщин с мужским фактором бесплодия, где данным показатель 22,2% случаев (p<0,05). Нарушение кровотока III степени диагностировано только в подгруппах женщин с трубно-перитонельной (11,43%) и эндокринной (5,26%) формой бесплодия, тогда как у женщин с мужской формой бесплодия и женщин с самопроизвольно наступившей беременность не отмечено (p<0,05). Полученные результаты представлены в таблица 3.

Таблица 3–Оценка степени нарушения маточно-плацентарного кровотока (МПК) и плодово-плацентарного кровотока (ППК)

Триместр \ Степень			I А нарушение МПК	I Б нарушение ППК	II нарушение МПК и ППК	III критические нарушения ППК
II	I группа (n=72)	I_1	18 (51,4%)*	7 (20,1%)*	4 (11,4%)*	-
		I_2	8 (42,1%)*	5 (26,3%)*	4 (21,1%)*	-
		I_3	9 (50,1%)*	3 (16,6%)*	2 (11,1%)*	-
	II группа		5 (10,4%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	-
III	I группа (n=72)	I_1	19 (54,2%)*	7 (20,0%)*	8 (22,86%)*	4 (11,43%)*
		I_2	11 (57,8%)*	4 (21,1%)*	7 (36,84%)*	1 (5,26)*
		I_3	8 (44,4%)*	2 (11,1%)*	4 (22,2%)*	-
	II группа		3 (6,25%)	1 (2,1%)	-	-

Примечание: * – статистически значимые различия выявленные между группами (p<0,05).

Выявленные по КТГ- начальные признаки нарушения реактивности сердечной деятельности плода (5-7 баллов), были отмечены у 28(38,88%) пациенток с беременностью наступившей после ЭКО и ПЭ, тогда как во II группе данные признаки были только у 1_1 (22,9%) женщин ($p<0,05$). Так в I_1 подгруппе женщин с трубно-перитонеальным бесплодием начальные нарушения реактивности отмечены в 14(40,0%) случаев, во I_2 подгруппе в 9(47,3%) и в I_3 подгруппе женщин с мужской формой бесплодия в 5 (27,7%) случаев.

Выраженные нарушения реактивности (4 и менее баллов), по данным КТГ, отмечалось лишь в 1 (2,1%) случае контрольной группе, тогда как в группе женщин с беременность после ЭКО и ПЭ данное осложнение выявлено у 7 (9,72%) женщин ($p<0,05$), из них у 4 (11,43%) пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, у 2 (10,53%) пациенток с эндокринным бесплодием и у 1 (5,56%) женщины с мужским фактором бесплодия (Таблица 4).

Таблица 4 – Оценка кардиотокограмм (КТГ) по бальной шкале Fisher (1976), в модификации Г.М. Савельевой (1984)

Группа	Подгруппа	Степень реактивности ССС плода	
		Начальные нарушения реактивности (5-7 бал.)	Выраженные нарушения реактивности (4 и < бал.)
I (n=72)	I_1 (n=35)	14 (40,0%)*	4(11,43%)*
	I_2 (n=19)	9 (47,3%)*	2 (10,5%)
	I_3 (n=18)	5 (27,7%)	1 (5,5%)
II группа (n=48)		11 (22,9%)*	1 (2,1%)

Примечание: * – статистически значимые различия выявленные между группами ($p<0,05$)

У пациенток с одноплодной беременностью после ЭКО и ПЭ задержка роста плода (ЗРП) была диагностирована по данным УЗС в 26,39% случаях (Таблица 5).

Таблица 5– Частота и степень задержки роста плода по данным УЗИ

Группа		СЗРП (n)	СЗРП					
			I степени		II степени		III степени	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (n=72)	I_1 (n=35)	9 (25,7%)*	5	14,29*	3	8,57*	1	2,86*
	I_2 (n=19)	7 (36,8%)*	4	21,05*	2	10,5*	1	5,26*
	I_3 (n=18)	3 (16,6%)*	2	11,1	1	5,56*	-	-
II (n=48)		5 (10,4%)	4	8,33	1	2,08	-	-

Примечание: * – статистически значимые различия выявленные между группами ($p<0,05$)

В тоже время следует отметить, что в подавляющем большинстве в основной группе преобладала I степень ЗРП (57,89%). Во II клинической группе задержка роста плода была диагностирована у 5 (10,4%) женщин. При анализе в подгруппах (I_1 - 25,7%, I_2 - 36,8% , I_3 - 16,6%), ЗРП встречалась достоверно чаще, чем во II исследуемой группе (10,4% случаев) ($p<0,05$). Показатель в подгруппе пациенток с мужским фактором бесплодия был значительно ниже, среди остальных подгрупп. ЗРП - I степени в I_1, I_2 и I_3 подгруппах составила 14,29%, 21,05% и 11,1% соответственно, что было достоверно реже частоты данного осложнения во II исследуемой группе (8,33% случаев). ЗРП II степени в I_1 (8,57%), I_2 (10,5%), I_3 (5,56%) подгруппах встречалась достоверно чаще по отношению к группе контроля (2,08%). ЗРП III степени встречалась только в I_1 (2,86%) и во I_2 (5,26%) подгруппах ($p<0,05$). На рисунке 3 представлена структура ЗРП у женщин с беременностью наступившей после ЭКО и ПЭ, где отмечено что в группе женщин с ЭКО и ПЭ преобладала I степени задержки роста плода и составила 57,9% случаев, тогда как ЗРП II степени 31,6 %, а ЗРП III степени всего 10,5% случаев. (Рисунок 5).

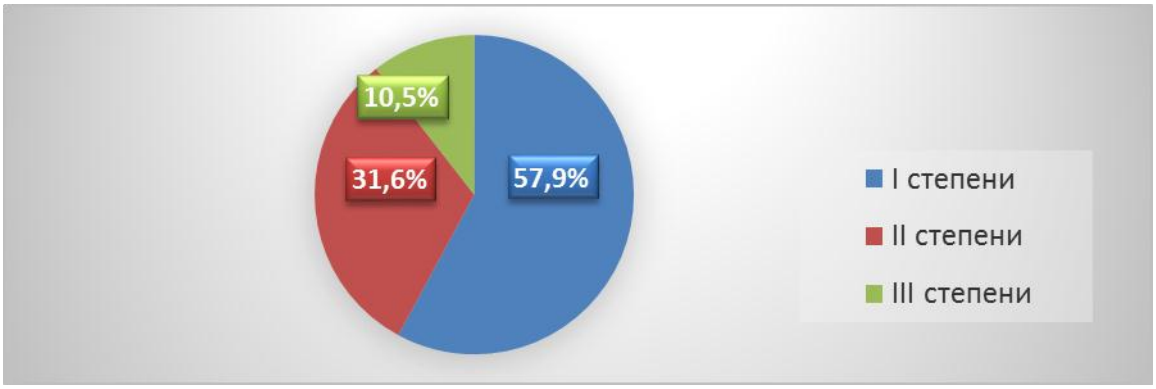

Рисунок 5. Структура СЗРП в группе женщин с ЭКО и ПЭ.

Плацентарная недостаточность - это синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте, при прогрессировании которых развивается ЗРП, нередко сочетающаяся с гипоксией.

Критериями фетоплацентарной недостаточности (ФПН) служили: снижение показателей уровня гормонов плаценты (ХГ, АФП, эстриол, прогестерон, ПЛ, ПФР), нарушения фето- и маточно- плацентарного кровотока при допплерометрии, наличие признаков внутриутробного страдания плода по данным кардиотокографии, задержка роста плода, преждевременное “старение” плаценты, маловодие по данным ультразвукового обследования, данные гистологического исследования плаценты.

При комплексной оценке ФПН, выявлена высокая частота плацентарных нарушений 69,4% в I группе пациенток с беременностью после ЭКО и ПЭ, во II группе частота ФПН составила 18,7%, что является достоверно значимым различием ($p<0,05$). Наиболее высокая частота ФПН среди подгрупп основной группы, встречалась в подгруппе с эндокринной формой бесплодия, причем эта тенденция отмечалась на протяжении всей беременности. Однако, следует отметить, что в структуре ФПН в группе женщин с ЭКО и ПЭ преобладала компенсированная форма (68,1%), тогда как декомпенсированная форма ПН составила 31,9% ($p<0,05$).

При иследовании последа, оценка антропометрических показателей плаценты и морфологических изменений, установлено наличие гистологических признаков плацентарных нарушений в 70,2% случаев: афункциональные зоны, компенсаторно-инволютиные изменения плаценты, хориодецедуидит, базальный децидуидит, виллузит, незрелость ворсинчатого древа, пролиферация синциотрофобласта. В I_1 подгруппе гистологические признаки плацентарных нарушений отмечены в 51,4% случаев, во I_2 подгруппе - 57,9% ,в I_3 подгруппе - 33,3%, в группе контроля - 28,7% случаев.

В ходе исследования, на фоне проведенной сохраняющей терапии беременность в I клинической группе пролонгирована до 37^{+1} недель и более в 62 (86,1%) случаев, преждевременные роды в этой группе произошли у 10 (13,9%) 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 ($p<0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Особенности течения родов после ЭКО и ПЭ

Группа	Подгруппа	Своевременные		Преждевременные	
		самопроизвольные	оперативные	самопроизвольные	оперативные
I n=72	I_1 n=35	7 (20%)*	22 (62,86%)*	1 (2,9%)	4 (11,43%)
	I_2 n=19	3 (15,79%)*	15 (78,95%)*	2 (10,5%)*	2 (10,53%)*
	I_3 n=18	9 (50%)*	6 (33,33%)*	-	1 (5,56%)
II n=48		36 (75%)*	10 (20.83%)*	2 (4.16%)*	

Примечание: * – статистически значимые различия выявленные между группами ($p<0,05$).

Самопроизвольные роды в основной группе произошли у 22 (60,5%) женщин и у 38 (79,17%) в группе сравнения. Родоразрешение путем кесарева сечения было выполнено у 50 (69,4%) пациенток I исследуемой группы и 10 (20,83%) пациенткам II группы.

Оперативное вмешательство в плановом порядке было выполнено 43 (59,72%) пациенткам I исследуемой группы, показаниями данного метода родоразрешения явились: нарушение маточно-плацентарного кровотока II степени при наличии задержки роста плода у 19 (44,19%), нарушение маточно-плацентарного кровотока III степени при наличии задержки роста плода у 5 (11,67%), незрелость родовых путей к родам были у 6 (13,95%) женщин, преэклампсия умеренная являлась показанием у 6 (13,95%) пациенток, миопия высокой степени с изменениями на глазном дне 3 (6,98%), клинический узкий таз у 1 (2,33%) женщины, рубец на матке являлся показанием у 3 (6,98%) женщин. Плановое кесарево сечение было проведено у 7 (14,58%) пациенток II группы.

Экстренное кесарево сечение было проведено у 7 (14%) женщин. Показаниями к экстренному родоразрешению у женщин I группы женщин с беременностью наступившей после ЭКО и ПЭ были: у 3 (42,8%) - острая гипоксия плода, слабость родовой деятельности не поддающаяся медицинскому лечению у 2 (28,6%) пациенток.

Во II исследуемой группе экстренное кесарево сечение было выполнено у 3 (30%) женщин, показаниями к экстренному оперативному родоразрешению у 2 (66,7%) пациенток являлась слабость родовой деятельности, не поддающаяся медицинскому лечению и у 1 (33,3%) пациентки – острая гипоксия плода.

Исходя из полученных данных, при сравнении исследуемых групп, отмечено, что у пациенток с одноплодной беременностью наступившей после ЭКО и ПЭ частота преждевременных родов ($p<0,05$) и оперативного родоразрешения ($p<0,05$) была значительно выше чем у беременных с самопроизвольно наступившей беременностью.

Оценка степени “зрелости” шейки матки проводилась трижды при доношенной беременности, по балльной шкале предложенной E.H. Bischop в сроках беременности 37^{+3-4}, 38^{+3-4}, $39\text{-}40^{+}$ недель.

Оценивая зрелость шейки матки к родам в сроке 37^{+3-4} недель у 62 беременных после ЭКО и ПЭ, выявлено, что у 17 (27,42%) I группы отмечена «незрелая» шейка матки, у пациенток контрольной группы в 7 (15,22%) случаев, что не имело статистических различий ($p>0,05$). Недостаточно «зрелая» шейка матки с оценкой баллов 6-8, выявлена у 39 (69,2%) пациенток, во II группе у 33 (71,74%) женщин. «Зрелая» шейка матки была выявлена в 13,04% случаев у женщин с самопроизвольно наступившей беременностью, тогда как у женщин с эндокринной формой бесплодия, зрелости шейки к сроку 37-38 недель не отмечено ($p<0,05$) (Таблица 7).

Таблица 7.– Оценка степени “зрелости” шейки матки по балльной шкале предложенной E.H. Bischop (1964) в сроке 37^{+3-4} недель

Группа		Степень «зрелости»		
		«незрелая» (0-5 баллов)	«недостаточно» зрелая (6-8 баллов)	«зрелая» (9-13 баллов)
I группа (n=62) -10 ПР	I_1 (n=27)	9 (33,33%)	16 (59,26%)	2 (7,41%)*
	I_2 (n=18)	7 (38,89%)	11 (61,11%)	-
	I_3 (n=17)	3 (17,65%)	12 (70,59%)	2 (11,76%)
II группа (n=46)		7 (15,22%)	33 (71,74%)	6 (13,04%)

Примечание: * – статистически значимые различия выявленные между группами ($p<0,05$)

Оценивая зрелость шейки матки к родам в сроке 38^{+3-4} недель отмечено, что у 6 (9,68%) женщин I клинической группы отмечена “незрелая” шейка матки 0-5 баллов, у женщин контрольно группы 1(2,17%). Следует отметить что, высокая частота “незрелой” шейки матки к исследуемому сроку, была выявлена у женщин с эндокринной формой бесплодия, которая составила 16,67%. «Недостаточно» зрелая шейка матки выявлена у 10 (16,13%) пациенток I клинической группы, в контрольной данный показатель составит 19,57%. В I клинической группе у 46 (74,19%) пациенток отмечена “зрелая” шейка матки и у 36 (78,26%) пациенток II контрольной группы. В подгруппе женщин с эндокринным бесплодием «зрелая» шейка матки составила только 66,67% случает, что явилось достоверно ниже чем в контрольной группе ($p<0,05$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Оценка степени “зрелости” шейки матки по балльной шкале предложенной E.H. Bischop (1964) в сроке 38^{+3-4}недель

Группа		Степень «зрелости»		
		«незрелая» (0-5 баллов)	«недостаточно» зрелая (6-8 баллов)	«зрелая» (9-13 баллов)
I группа (n=62)	I_1 (n=27)	2 (7,41%)	4 (14,81%)	21 (77,78%)
	I_2 (n=18)	3 (16,67%)	3 (16,67%)	12 (66,67%)*
	I_3 (n=17)	1 (5,88%)	3 (23,53%)	13 (76,47%)
II группа (n=46)		1 (2,17%)	9 (19,57%)	36 (78,26%)

Примечание: * – статистически значимые различия выявленные между группами ($p<0,05$**)**

При оценке степени зрелости шейки матки на сроке $39\text{-}40^{+}$ недель, выявлено, что у 5 (26,32%) пациенток I группы выявлена «недостаточно зрелая» шейка матки, у пациенток контрольной группы у 5 (16,7%) пациенток, но следует отметить что достоверно чаще «недостаточно зрелая» шейка матки была отмечена в группе женщин с эндокринной формой бесплодия (75%) ($p<0,05$). «Зрелая» шейка матки была выявлена в

76,68% случаев у женщин с ЭКО И ПЭ и в 83,3 % случаев при самопроизвольно наступившей. Однако, при оценке зрелости родовых путей в подгруппах было выявлено, что у женщин с эндокринной формой бесплодия «зрелая» шейка матки встречалась достоверно реже (25%), чем в группе контроля, что указывало на то, что у женщин с беременностью наступившей после ЭКО и ПЭ, подготовка родовых путей к родам не отличалась от подготовки шейки матки у женщин с беременностью наступившей самостоятельно (Таблица 9).

Таблица 9 – Оценка степени “зрелости” шейки матки по E.H. Bischop (1964) в 39-40^{+} недель

Группа		Степень «зрелости»	
		«недостаточно зрелая» (6-8 баллов)	«зрелая» (9-13 баллов)
I группа (n=19)	I_1 5 (26,3%)	1 (20%)	4 (80%)
	I_2 4 (21,05%)	3 (75%)*	1(25%)*
	I_3 10 (52,6%)	1 (10%)	9 (90%)
II группа (n=30)		5 (16,7%)	25 (83,3%)

Примечание: * – статистически значимые различия выявленные между группами ($p<0,05$)

При оценке показателей роста и веса в группе женщин с ЭКО и ПЭ, была отмечена достоверно сниженная масса новорожденных в подгруппе с трубно-перитонеальной и эндокринной формами бесплодия, по отношению к группе контроля, что может быть обусловлено более высокой частотой нарушений в фетоплацентарной системе в этих подгруппах. В тоже время, достоверных различий в массе и росте между группами не отмечено ($p>0,05$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Оценка показателей роста и веса новорожденных

Группа		Масса новорожденного,(грамм)		Рост (см)	
		Mx	±m	Mx	±m
I группа	I_1	2947*	489	49,9	0,7
	I_2	2845*	503	48,7	0,8
	I_3	3164	415	50,4	0,7
II группа		3282	428	51,3	0,9

Примечание: * – статистически значимые различия выявленные между группами ($p<0,05$)

Результаты оценки состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, показали статистически значимые различия в подгруппах ($p<0,05$). Так, легкая степень асфиксии (7-6 баллов), отмечалась на 1-й минуте жизни у женщин с эндокринным фактором бесплодия- оценка по шкале Апгар составила у них 6-7 баллов, тогда как в группе сравнения сумма баллов составляла 8-9 (удовлетворительное состояние новороженного) ($p<0,05$). При оценке по шкале Апгар на 5-й минуте жизни в подгруппах женщин с эндокринным и трубно-перитонеальным факторами бесплодия, так же была отмечена тенденция к снижению оценки, сумма баллов составила 7-8, по сравнению со II группой где данны показатель составила 8 баллов ($p<0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11– Оценка новорожденных по шкале Апгар

Группа		Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте жизни		Оценка новорожденных по шкале Апгар на 5-й минуте жизни	
		Mx	±m	Mx	±m
I	I_1 (n=35)	6,6-7,7*	0,6	7,2-8,4*	0,6

группа	I_2 (n=19)	6,0-7,6*	0,8	6,8-7,6*	0,4
	I_3 (n=18)	7,1-8,5	0,7	7,4-8,8	0,7
II группа (n=48)		8,2-9	0,5	8,3-9	0,5

Примечание: * – статистически значимые различия выявленные между группами ($p<0,05$)

В основной группе новорожденных, со сниженной оценкой по шкале Апгар (6-7 баллов) на 1-й минуте родилось 15 (20,83%) детей, в группе сравнения 7 (14,6%) новорожденных. Таким образом, тенденция к сниженной у новорожденных оценке по шкале Апгар отмечена чаще в подгруппе женщин с эндокринным и трубно-перитонеальным факторами бесплодия ($p<0,05$).

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что беременность после ЭКО и ПЭ связана с высокой частотой развития ФПН компенсированной формы, невынашивания. При доношенной беременности у женщин после ЭКО и ПЭ степень готовности шейки матки не отличалась от самостоятельно наступившей, что позволяет расширить показания к родам через естественные родовые пути.

ВЫВОДЫ

1. По результатам анализа особенностей течения одноплодной беременности после ЭКО установлено, что достоверно чаще ($p<0,05$), чем в группе контроля встречались: угроза прерывания беременности в ранние сроки в I_1 подгруппе (45,7%), I_2 подгруппе (47,7%), I_3 подгруппе (27,8%) в группе контроля в 10,4% случаев; угроза преждевременных родов во II триместре I1 подгруппе (54,3%), I2 подгруппе (52,6%), I_3 подгруппе (22,2%) в группе контроля в 12,5% случаев, в III триместре в I_1 подгруппе (60,0%), I_2 подгруппе (52,6%), I_3 подгруппе (27,8%) в группе контроля в 8,3% случаев.

2. Умеренная преэклампсия (ПЭ) встречалась в I_1 подгруппе (37,1%), I_2 подгруппе (26,3%), I_3 подгруппе (22,2%) в контрольной группе в 12,5% случаев, преждевременные роды отмечены в I1 подгруппе (14,29%), I2 подгруппе (21,05%), I_3 подгруппе (5,56%) в контрольной группе 4,2% случаев.

3. В группе с ЭКО и ПЭ беременность ассоциирована с высокой частотой развития фетоплацентарной недостаточности 69,4%, в контрольной группе 18,7%; маловодия - 11,1% и 6,3% в группе контроля; СЗРП в основной группе 48,5% и 10,4% в группе

контроля. При эндокринной форме бесплодия СЗРП отмечено в 36,8%, с трубно-перитонеальным бесплодием в (25,7%), с мужской формой бесплодия в 16,6% случаев. Морфогистологические признаки проявления фетоплацентарной недостаточности отмечены в 70,2% случаев в группе женщин с беременностью после ЭКО и ПЭ, соответственно по подгруппам (I_1 - 51,4%, I_2 - 57,9% , I_3 - 33,3%).

4. Показатели уровня эстриола на протяжении всей беременности и при сроке 37-38 недель, имели более низкие значения во всех исследуемых подгруппах женщин после ЭКО и ПЭ, но не имели достоверных различий, по сравнению с контрольной группой ($p>0,05$). При оценке ХГ в сроке 28-32 недели статистически значимые различия отмечались лишь в группе пациенток с эндокринным бесплодием ($p <0,05$). При исследовании прогестерона в сроки гестации 16-18 недель отмечалась достоверно высокая концентрация уровня прогестерона в сравнении со II исследуемой группой ($p<0,05$). В 37-38 недель, только в подгруппе с эндокринным фактором бесплодия данный показатель был значительно ниже, относительно II исследуемой группы, что можно связать со снижением гормонопродуцирующей функции в этой подгруппе женщин и расценить, как фактор риска развития плацентарной недостаточности ($p<0,05$). Необходимо отметить, что уровни других гормонов (плацентарный фактор роста, плацентарный лактоген), статистически значимо были ниже у пациенток с трубно-перитонеальной и эндокринной формами бесплодия по сравнению с группой контроля ($p<0,05$).

5. Степень готовности шейки матки к родам при сроке 37^{+3-4} недель и 38^{+3-4} недели в группе беременных после ЭКО и ПЭ не имела статистических различий по сравнению с группой самостоятельно наступившей беременностью. Однако, при оценке в подгруппах выявлено, что у женщин с эндокринной формой бесплодия подготовка шейки матки к родам в сроках 39^{-40+0} недель была замедлена на 6±1 день в сравнении с группой контроля ($p <0,05$).

6. Показатели роста и веса новорожденных между группами не имели статистических различий ($p>0,05$). В подгруппах с трубно-перитонеальной и эндокринной формой бесплодия отмечалась общая тенденция к снижению массы тела при рождении по сравнению с контрольной и подгруппой с мужским бесплодием. В подгруппах с эндокринным и трубно-перитонеальным бесплодием, отмечено повышение частоты рождения детей со сниженной оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни, чем в группе сравнения ($p <0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Беременность у женщин после ЭКО и ПЭ с трубно-перитонеальной и эндокринной формами бесплодия сопровождается высокой частотой перинатальных осложнений, эти женщины должны включаться в группу высокого перинатального риска, что требует повышенного внимания акушеров-гинекологов, проведения своевременной диагностики и коррекции осложнений.
- При выборе метода родоразрешения у женщин с беременностью после ЭКО и ПЭ, следует учитывать фактор бесплодия, так у женщин с эндокринной формой бесплодия выявлена высокая частота осложненного течения беременности, достоверно сниженные показатели состояния фетоплацентарного комплекса, замедление подготовки шейки матки к родам. При выборе метода родоразрешения для данной подгруппы женщин предпочтительнее оперативное родоразрешение.
- У женщин с мужской формой бесплодия и трубно-перитонеальной не отмечено статистических различий в подготовке шейки матки к родам, однако отмечена более высокая частота фетоплацентарной недостаточности, по сравнению с женщинами с самопроизвольно наступившей беременность. Поэтому для данной категории женщин, возможно родоразрешение через естественные родовые пути, при постоянном кардиомониторном контроле за состоянием плода и характером околоплодных вод.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Самчук П.М., Торубаров С.Ф., Григорян К.В., Комиссаров А.В., **Иакашвили С.Н.** Выбор оптимальных схем для стимуляции овуляции при низком овариальном резерве / Тезисы 7-ого Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России:версии и контраверсии» (6-9 сентября 2014 года, Сочи). М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2014.- С. 106-107.

2. Самчук П.М., Торубаров С.Ф., Григорян К.В., Байкова О.Н., **Иакашвили С.Н.** Оценка эффективности некоторых вариантов криопротоколов в программах ВРТ при синдроме поликистозных яичников / Тезисы 7-ого Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России:версии и контраверсии» (6-9 сентября 2014 года, Сочи). М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2014.- С. 91-92.

3. **Иакашвили С.Н.**, Самчук П.М. Особенности течения и исход одноплодной беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, в зависимости от фактора бесплодия // **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 3.- URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26486.

4. **Иакашвили С.Н.**, Самчук П.М. Влияние гормонов плаценты на подготовку родовых путей у женщин с беременностью наступившей после экстракорпорального оплодотворения и трансплантации эмбриона, в зависимости от формы бесплодия // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.**- 2017, том 16.- № 4.- С. 49-53.

5. **Иакашвили С.Н.**, Самчук П.М. Ультразвуковая и лабораторная диагностика плацентарной недостаточности у беременных после ЭКО в зависимости от формы бесплодия //**Российский вестник акушера-гинеколога.** 2017;17(6).- С. 44-48

6. **Иакашвили С.Н.**, Самчук П.М., Овешникова Т.З., Азоева Э.Л., Григорян К.В. Влияние гинекологической и эндокринной патологии при некоторых формах бесплодия на успешность попыток ЭКО и ПЭ / Материалы X Юбилейного регионального научно-образовательного форума “Мать и Дитя”- Геленджик.- 2017.- С. 48-50.

7. **Иакашвили С.Н.**, Самчук П.М., Азоева Э.Л., Овешникова Т.З. Особенности лактации у родильниц, беременность которых наступила после ЭКО и ПЭ, в зависимости от формы бесплодия / Материалы X Юбилейного регионального научно-образовательного форума “Мать и Дитя”- Геленджик.- 2017.- С. 72-74.

8. **Иакашвили С.Н.**, Самчук П.М., Азоева Э.Л., Овешникова Т.З. Ультразвуковые и допплерометрические маркеры плацентарной системы у женщин с беременностью наступившей после Эко и ПЭ в прогнозировании плацентарной недостаточности / Материалы X Юбилейного регионального научно-образовательного форума “Мать и Дитя”- Геленджик.- 2017.- С. 74-75.