

# Фактори ризику ранніх передчасних пологів у жінок з одноплідною вагітністю після застосування допоміжних репродуктивних технологій

А.С. Мандрикова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** визначення факторів ризику ранніх передчасних пологів (РПП) у жінок з одноплідною вагітністю після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на підставі клініко-анамнестичних даних.

**Матеріали та методи.** Було вивчено перебіг 130 одноплідних вагітностей серед контингенту жінок з відновленою фертильністю після використання лікувальних програм ДРТ, які закінчилися РПП. До I групи увійшли 50 вагітних з передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО), для яких була обрана вдосконалена нами тактика ведення вагітності з наступним розродженням per vias naturalis. До II групи увійшли 30 вагітних з ПРПО, яким проведено загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи згідно з клінічними протоколами за наказами МОЗ України. До групи контролю увійшли 50 вагітних з РПП за непорушеною цілісністю плодових оболонок.

**Результати.** Ретроспективний аналіз лікувальних методик відновлення фертильності довів ймовірний зв'язок ризику РПП із методикою ICSI. Отримані дані свідчать, що вагітність 42,5% жінок основної групи, яким була обрана методика ICSI, закінчилася РПП. У контингенту пацієнток, вагітність яких настала за допомогою IVF, відсоток РПП становив 37,5 ( $p < 0,05$ ). Отримані результати досліджень свідчать про зростання ризиків РПП (22,1–29,7%) у пацієнток із хронічними запальними захворюваннями сечовидільної системи, що мали латентний перебіг.

**Заключення.** Серед достовірних факторів ризику ранніх передчасних пологів слід відзначити високу частоту внутрішньоматкових маніпуляцій діагностичного та лікувального характеру під час використання ДРТ, наслідком яких є рецепторна дисфункція ендометрія.

**Ключові слова:** фактори ризику ранніх передчасних пологів, допоміжні репродуктивні технології, метод ICSI, метод IVF, передчасний розрив плодових оболонок, рецепторна дисфункція ендометрія.

Вивчення сучасних аспектів проблеми безплідності у жінок репродуктивного віку залишається актуальним питанням сьогодення. В еру розвитку та широкого впровадження у практику високотехнологічних процедур допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), генетичного скринінгу PGD та міні-інвазивних інтервенційних втручань із ультразвуковим супроводом стає можливим успішне відновлення фертильності у жінок з безплідністю в анамнезі.

Аналіз даних, що отримані з державного статистичного звіту Міністерства охорони здоров'я України за 2017 рік, дозволяє оцінити динаміку показників жіночої безплідності, яка має тенденцію до зростання і перевищує аналогічний показник у чоловіків у 3,4 разу [1]. Основними причинами жіночої інфертильності є: тубо-перитонеальний фактор – 41%, ен-

дометриоз – 24%, ендокринні порушення – 28%, ідіопатична безплідність – 7%. Однак проблема ускладнюється тим, що більшість пацієнток мають поєднання декількох факторів, які порушують можливість реалізації репродуктивної функції.

У 2017 році в Україні зафіксована частота настання вагітності 39,3% на 100 розпочатих циклів ДРТ, що відповідає світовим показникам. З них 2800 вагітностей, що закінчилися пологами одним живим плодом (24,7%), 834 випадки – багатоплідна вагітність, що закінчилася пологами двійнею та трійнею (7,3%) [1]. Основним показником, який характеризує ефективність лікування безплідності у програмах ДРТ, є співвідношення числа живих малюків, які народилися, до загального числа вагітностей, що настали у циклах ДРТ (74 – 86,8%) [2]. Під час відновлення репродуктивної функції із використанням методів штучного запліднення додатково оцінюють кратність проведення пункцій фолікулів і кореляційний зв'язок частоти ембріотрансферів з відсотком клінічних вагітностей, які підтверджені візуалізацією ембріона під час ультразвукового дослідження.

Перед плануванням лікувальних програм з використанням методик ДРТ з метою профілактики можливих ускладнень слід чітко дотримуватись «золотих стандартів» технології, які включають основні постулати:

1. Оптимальною тактикою лікування безплідності у програмах ДРТ є стратегія трансферу одного ембріона (SETS) – Single Embryo Transfer Strategy.

2. Штучне підвищення показників ефективності ДРТ за рахунок перенесення 3–4 ембріонів з метою отримання багатоплідної вагітності призводить до зростання відсотку акушерських ускладнень, пов'язаних з багатоплідною вагітністю.

3. Проведення безперервних циклів стимуляції не має наукового обґрунтування за умови, що попередні цикли закінчилися невдало, адже відсоток настання клінічної вагітності має чітку тенденцію до зниження при кожному наступному ембріотрансфері.

Настання бажаної вагітності ще не є запорукою успішного застосування ДРТ. На жаль, досить часто вагітність, яка настала у циклі ДРТ, має високий ризик мимовільного абортів, виявляється ектопічною або не розвивається при перенесенні ембріона низької якості.

Благополучний перебіг індукованої вагітності залежить від низки факторів, серед яких окремо можна виділити:

- тривалість безплідності;
- індивідуальні особливості оваріального резерву;
- відповідь жінки на стимуляцію овуляції;
- наявність супутніх захворювань;
- вік пацієнтки;
- обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез;
- аутоімунну патологію.

Актуальність проблеми прогнозування ризиків ранніх передчасних пологів (РПП) при індукованій вагітності пояснюється значним відсотком акушерських ускладнень, високою питомою ва-

Методики ДРТ у лікувальних програмах

Методика ДРТ	I основна група, n=50		II основна група, n=30		Контрольна група, n=50	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
IVF (in vitro fertilization) – ЗІВ	18	36	12	40	26	52*
ICSI (intracytoplasmic sperm injection) ІКСІ	19	38*	15	50*	13	26
BMI (внутрішньоматкова інсемінація)	9	18	1	3,3	3	6
Blastocyst vs. early cleavage stage (перенесення бластоцисти у порожнину матки)	4	8	2	6,7	8	16

Примітка. \* – p<0,05 – достовірна різниця між групами.

гою оперативного розродження, показником антенатальних втрат у різні гестаційні терміни та характером перинатальних наслідків. Неонатальна смертність після РПП у пацієток з індукованою вагітністю у 3 рази вища, ніж за вагітності, яка настала у природному циклі. Як основну причину неонатальної смертності малюків, народжених від матерів після застосування ДРТ, розглядають недоношеність. РПП посідають перше місце серед причин ранньої інвалідизації новонароджених. Ситуація з недоношуванням вагітності після застосування ДРТ за останні 3 роки погіршується за рахунок розвитку ускладнень гестаційного процесу передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) і плацентарною дисфункцією (ПД).

Вагітність високого акушерського ризику заслуговує особливої уваги у термінах гестації 28–33 тиж та потребує аналітичного оцінювання тригерних факторів, які впливають на її перебіг, для вибору оптимальної тактики ведення таких пацієнток із подальшим бережним розродженням.

**Мета дослідження:** визначення факторів ризику РПП у жінок з одноплідною вагітністю після застосування ДРТ на підставі клініко-анамнестичних даних.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Дослідження проводили на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика. Клінічна база – Київський міський пологовий будинок № 1.

Для вирішення поставлених завдань вивчено перебіг 130 одноплідних вагітностей серед контингенту жінок з відновленою фертильністю після використання лікувальних програм ДРТ, які закінчилися РПП.

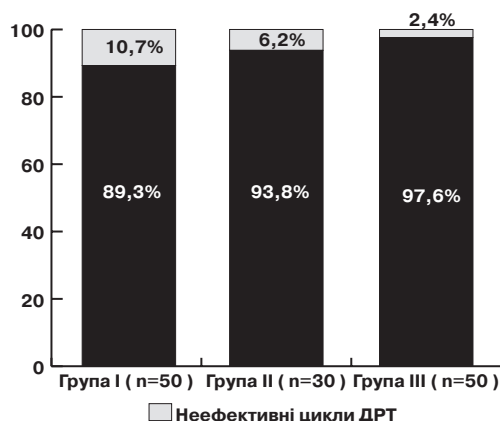
Проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження вагітних під час їхнього перебування у стаціонарі з моніторингом стану плодів.

Пацієнтки були госпіталізовані до акушерського стаціонару з приводу загрози РПП на тлі непорушеної цілісності плодового міхура (контрольна група), з ознаками ПРПО (основна група) у перші години після розриву плодового міхура або з пологовою діяльністю, що вже розпочалася у зазначені терміни вагітності. Жінок розподілено на групи залежно від обраної тактики ведення вагітності та пологів.

До I основної групи увійшли 50 вагітних з ПРПО, для яких була обрана вдосконалена нами тактика ведення вагітності з подальшим розродженням per vias naturalis. До II основної групи увійшли 30 вагітних з ПРПО, яким проведено загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи згідно з клінічними протоколами за Наказами МОЗ України № 628, 782 «Передчасні пологи» та «Передчасний розрив плодових оболонок». До групи контролю (ГК) увійшли 50 вагітних з РПП за непорушеної цілісності плодових оболонок.

*Критерії включення в основну групу:*

- 1) добровільна інформована згода пацієнтки;
- 2) одноплідна вагітність, що настала за допомогою методів ДРТ;
- 3) ознаки ПРПО;



**Відсоток неефективних циклів ДРТ у досліджуваних групах**

- 4) відсутність показань (за рекомендаціями суміжних спеціалістів) до планового кесарева розтину;
- 5) відсутність вроджених вад розвитку плода та генетичних захворювань.

*Критерії включення у контрольну групу:*

- 1) добровільна інформована згода пацієнтки;
- 2) одноплідна вагітність, що настала за допомогою методів ДРТ;
- 3) РПП за непорушеної цілісності плодового міхура;
- 4) відсутність вроджених вад розвитку плода та генетичних захворювань.

З метою виключення впливу низки акушерських ускладнень та специфічних тригерних факторів на результати антенатального моніторингу і постнатальних наслідків у досліджувані групи не включені вагітні з багатоплідною вагітністю після застосування ДРТ, цукровим діабетом, аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз клініко-анамнестичних даних продемонстрував прямий кореляційний зв'язок РПП із віком вагітних основної групи (p<0,05), переважну більшість становили пацієнтки 34–36 років (46–56,6%), вагітність яких настала після застосування ДРТ. Зазначений факт пов'язаний з високою частотою екстрагенітальної патології та значним відсотком оперативних втручань з приводу захворювань репродуктивної системи.

Результати проведеного ретроспективного аналізу лікувальних методик відновлення фертильності у жінок, які були включені у дослідження, доводять ймовірний зв'язок ризику РПП із методикою ICSI. Отримані дані свідчать, що вагітність 42,5% жінок основної групи, яким була обрана методика ICSI, закінчилася РПП. У контингенту пацієнок, вагітність яких настала за допомогою IVF, відсоток РПП становив 37,5 (p<0,05).

Отримані за результатами власного дослідження дані про використання основних лікувальних методик ДРТ у жінок досліджуваних груп представлені у таблиці.

Досліджувані групи пацієнок були розподілені за кількістю проведених неефективних циклів ДРТ наступним чином: у I групі 10,7% пацієнок мали 3 і більше неефективні спроби ДРТ; 6,2% пацієнок II групи мали 2 неефективні спроби ДРТ; 2,4% пацієнок ГК мали 1 неефективний цикл ДРТ (малюнок). Сімнадцять відсотків пацієнок основної групи мали недостатню оваріальну відповідь. Отже, результат циклу ДРТ прямо пропорційно залежить від характеру оваріальної відповіді пацієнтки на індукцію овуляції.

Дані, які отримані під час вивчення характеру менструального циклу пацієнок досліджуваних груп, свідчать, що середній вік менархе у жінок основної групи становив  $13,3 \pm 1,2$  року порівняно з групою контролю – відповідно  $12,6 \pm 1,4$  року ( $p > 0,05$ ). Під час вивчення порушень менструального циклу не було виявлено прямого кореляційного зв'язку між характером його порушень та ризиком РПП.

Статистично значущим фактором ризику РПП під час аналізу гінекологічної патології у жінок після застосування ДРТ є бактеріальний вагіноз на тлі ендокринного навантаження при індукованій вагітності – 28% серед жінок I групи, 23,4% – у II групі – та імунологічний дисбаланс, проявами якого є: зниження рівня імуноглобуліну А, циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу за одночасного підвищення рівня імуноглобуліну G.

Аналіз характеру та структури екстрагенітальної патології дав можливість виділити групу хронічних запальних захворювань сечовидільної системи із латентним перебігом, які

значною мірою впливають на зростання ризиків РПП (22,1–29,7%). Найпоширенішими формами захворювань сечовидільної системи виявилися: безсимптомна бактеріурія, хронічний пієлонефрит, рецидивний цистит.

Згідно з отриманими даними, у II триместрі вагітності серед пацієнок досліджуваних груп вірогідно частіше спостігалась загроза переривання вагітності та передчасних пологів: у жінок I групи – 16%, у II групі – 33,3% відносно контрольної групи – 14%. Важливо зазначити той факт, що зниження частоти даного ускладнення порівняно з I триместром (I група – 28%, II група – 50%) можна пояснити адекватним медикаментозним супроводом вагітності після застосування ДРТ з використанням препаратів прогестеронового ряду.

## ВИСНОВКИ

Проведений ретроспективний аналіз лікувальних методик відновлення фертильності у жінок, які були включені у дослідження, довів ймовірний зв'язок ризику ранніх передчасних пологів (РПП) із методикою ICSI. Отримані дані свідчать, що вагітність 42,5% жінок основної групи, яким була обрана методика ICSI, закінчилася РПП. У контингенту пацієнок, вагітність яких настала за допомогою методу IVF, відсоток РПП становив 37,5 ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати досліджень свідчать про зростання ризиків РПП (22,1–29,7%) у пацієнок із хронічними запальними захворюваннями сечовидільної системи, що мали латентний перебіг.

Серед достовірних факторів ризику РПП слід відзначити високу частоту внутрішньоматкових маніпуляцій діагностичного та лікувального характеру при використанні ДРТ, наслідком яких є рецепторна дисфункція ендометрія.

## Факторы риска ранних преждевременных родов у женщин с одноплодной беременностью после применения вспомогательных репродуктивных технологий

**А.С. Мандрикова**

**Цель исследования:** определение факторов риска ранних преждевременных родов (РПП) у женщин с одноплодной беременностью после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на основе клинико-анамнестических данных.

**Материалы и методы.** Было изучено течение 130 одноплодных беременностей среди контингента женщин с восстановленной репродуктивной функцией после проведения программ ВРТ, которые закончились РПП. В I группу вошли 50 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), для которых была избрана усовершенствованная нами тактика ведения беременности с последующим родоразрешением *per vias naturalis*. Во II группу вошли 30 беременных с ПРПО, которым были проведены общепринятые медико-профилактические мероприятия в соответствии с клиническими протоколами Министерства здравоохранения Украины. В контрольную группу вошли 50 беременных с РПП на фоне ненарушенной целостности плодного пузыря.

**Результаты.** Ретроспективный анализ методов восстановления фертильности указывает на вероятную связь риска РПП с методикой ICSI. Полученные данные свидетельствуют о том, что беременность 42,5% женщин основной группы, которым была проведена процедура ICSI, закончилась РПП. Среди контингента пациенток, беременность которых настала после IVF, процент РПП составил 37,5 ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты исследований свидетельствуют о повышении риска РПП (22,1–29,7%) у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями мочевой системы, которые имели латентное течение.

**Заключение.** Среди достоверных факторов риска ранних преждевременных родов необходимо отметить высокую частоту внутриматочных манипуляций диагностического и терапевтического характера при использовании ВРТ, что приводит к рецепторной дисфункции эндометрия.

**Ключевые слова:** факторы риска ранних преждевременных родов, вспомогательные репродуктивные технологии, метод ICSI, метод IVF, преждевременный разрыв плодных оболочек, рецепторная дисфункция эндометрия.

## Risk factors of early preterm labor in single-pregnant women after assisted reproductive technologies

**A.S. Mandrykova**

**The objective:** determination of risk factors of early preterm labor in single-pregnant women after ART on the basis of clinical and anamnestic data.

**Materials and methods.** We study of 130 single-pregnancy pregnancies among the contingent of women with restored fertility after the use of therapeutic ART programs, which ended with early preterm labor. Group I consisted of 50 pregnant women with premature rupture of the membranes for which the tactics of pregnancy with were born by natural way. The second group consisted of 30 pregnant women with premature rupture of the membranes, who carried out general medical and prophylactic measures in accordance with the clinical protocols in accordance with the orders of the Ministry of Health of Ukraine. The control group (GC) has formed 50 pregnant women with early preterm labor with unbroken integrity of the membranes.

**Results.** The retrospective analysis of the methods of fertility restoration in women who were included in the study, carried out by us, indicates the probable relationship of risk of early preterm labor with the ICSI method. The obtained data testify that pregnancy 42,5% of women of the main group, who was chosen ICSI technique ended with early preterm labor. In the contingent of patients whose pregnancy came with IVF, the percentage early preterm labor was 37,5 ( $p < 0,05$ ).

The obtained results of researches testify to increase of risks early preterm labor (22,1–29,7%) in patients with chronic inflammatory diseases of the urinary system, which had a latent course.

**Conclusions.** Among the reliable factors of early preterm labor risk, it is necessary to note the high frequency of intrauterine manipulations of diagnostic and therapeutic nature in the use of ART, which results in receptor dysfunction of the endometrium.

**Key words:** risk factors of early preterm labor, assistive reproductive technologies, ICSI, IVF, premature rupture of the membranes, dysfunction of the endometrium.

**Сведения об авторе**

**Мандрикова Алиса Сергеевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 965-72-62. E-mail: [alisa-lakky@ukr.net](mailto:alisa-lakky@ukr.net)

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні / ред. В.М. Заболотько. ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». – К., 2017. – С. 28.
2. Дахно Ф.В. З того боку дзеркального скла / Ф.В. Дахно // Слово о здоровье. – 2017. – № 2. – С. 10–11.
3. Квінан Д.Т. Протоколи для вагітностей високого ризику / Д.Т. Квінан, Д.С. Хоббінс, К.У. Спонг. – К.: Фенікс, 2014. – С. 362.
4. Наказ МОЗ України № 787 від 09.09.2013 року «Про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні».
5. Tavassoli F. Survey of Pregnancy Outcome in Preterm Premature Rupture of Membranes with Amniotic Fluid Index  $<5$  and  $\geq 5$  / F. Tavassoli, M. Ghasemi, A. Mohamadzade [et al.] // OMJ. – 2014. – № 25. – P. 118–123.

*Статья поступила в редакцию 21.03.2018*