

На правах рукописи

ЮГИНА АННА АЛЕКСАНДРОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ ДОНОРСТВА ООЦИТОВ**

14.01.01- Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2017

Работа выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор - **Пенжоян Григорий Артёмович**

Официальные оппоненты:

Коган Игорь Юрьевич доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», ведущий сотрудник отделения ВРТ

Овсянникова Тамара Викторовна доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» декабрь 2017 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу 400131, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Волгоградского государственного медицинского университета www.volgmed.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
Д 208.008.10, д.м.н., профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Современное акушерство и гинекология основывается на реализации обеспечения репродуктивного здоровья нации, поддержания и восстановления фертильности. Установлен порядок оказания медицинской помощи для ведения беременности, родов и послеродового периода. Однако до настоящего время остаётся крайне востребованными вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), для которых так же регламентированы возможности медицинских мероприятий.

От первого экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которое было применено у человека в 1976, и первого рождения ребенка после ЭКО в 1978 году [P.C. Steptoe, R.G. Edwards, 1976; P.C. Steptoe, R.G. Edwards, 1978] прошло немногим более 40 лет. Современные методы ВРТ имеют в своём арсенале возможность использовать донорские программы (донорство ооцитов, сперматозоидов, суррогатное материнство).

До настоящего времени у женщин после донорства ооцитов не решены и остаются актуальными следующие аспекты:

- 1) ранняя диагностика нарушений функционального состояния маточно-эмбрионально/плодово-хориального/плацентарного кровотока;
- 2) интегральная оценка адаптационно-регуляторных возможностей организма;
- 3) прогнозирование и доклиническая диагностика нарушений гестации в I-III триместрах, на основании клинических, ультразвуковых и функциональных методов (пробы сердечно-дыхательного синхронизма).

Степень разработанности темы исследования

В Российской Федерации утверждены нормативно-правовые документы, регламентирующие внедрение и применение ВРТ: Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»; Приказ Минздравсоцразвития России №1689н от 28.12.2011г. «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 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 107н от 30 августа 2012 г. "О порядке использования

вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению"; Приказ Министерства здравоохранения РФ № 556н от 30.10.2012 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ»; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 июня 2015 г. № 332н «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». В клинической практике при ведении беременности применяются Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н. 21 сентября 2015 года Министерством здравоохранения Российской Федерации направлены клинические рекомендации (протокол лечения) «Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников». 16 мая 2016 приняты Федеральные клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения (протокол лечения)».

В литературных базах данных EMBASE, PUBMED, MEDLINE, РИНЦ глубиной поиска 5-7 лет нет исследований, посвященных интегральной оценке регуляторно-приспособительных механизмов у женщин с донорством ооцитов, прогнозированию и ранней диагностике осложнений гестации в I-III триместрах беременности.

Цель исследования

Улучшить перинатальные исходы у женщин с донорством ооцитов на основе усовершенствования прогнозирования, диагностики и профилактики осложнений беременности и родов.

Задачи исследования

1. Установить клинико-anamnestические особенности беременных после ЭКО с донорством ооцитов.
2. Выявить отличительные особенности течения беременности после ЭКО с донорством ооцитов.
3. Усовершенствовать тактику прогноза осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов на основании оценки факторов риска, доплерометрии плацентарного кровотока (оценки индекса васкуляризации), проведения пробы СДС в I-II триместре беременности.

4. Модернизировать и внедрить алгоритм прогноза, диагностики и профилактики осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов.

5. Разработать методические рекомендации по прогнозированию, диагностики и профилактики осложнений беременности и родов у пациенток после ЭКО с донорством ооцитов.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий клинические, ультразвуковые, электрофизиологические, статистические методы.

Степень достоверности, апробации результатов, личное участие автора

Исследование выполнялось согласно основным принципам доказательной медицины. Для обработки и анализа полученных результатов использовались статистические пакеты SPSS v15.0, Microsoft Excel 2007, Statistica 12.0.

Основные положения диссертации доложены на городских, краевых, региональных научно-практических конференциях, съездах, форумах, международных конгрессах. Наиболее значимые: XVIII всероссийский научный форум «Мать и дитя» (Геленджик, 2017); межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женского населения» (Краснодар, 2016).

Настоящее диссертационное исследование является результатом самостоятельной работы автора по подбору и анализу современных литературных данных, обоснования актуальности, формулировки цели и задач исследования. Автор непосредственно принимал участие в лечебно-диагностических мероприятиях, скомпоновал клинический материал, проанализировал полученные клиничко-ультразвуковые и лабораторные результаты исследования, статистически обработал данные, сформулировал выводы и практические рекомендации. Автор в соавторстве опубликовал полученные результаты исследований и представил устно в форме докладов.

Положения, выносимые на защиту

1. Для беременных после ЭКО с ДО характерны специфические анамнестические данные: более поздний возраст менархе и сексуального дебюта; высокая частота менструально-овариальных нарушений (69%) и первичного бесплодия (72%); значительно выше частота тяжелых детских инфекций (ИИ=3,7) и хирургических вмешательств на яичниках (31%), чем у беременных после ЭКО без ДО.

2. 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 внутривнутрипеченочного холестаза, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, чем при беременности после ВРТ без ДО.

3. Проба СДС обладает высокой информативностью в оценке риска осложнений гестации. «Высокое» качество регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС более 100) свидетельствует о неосложненном течении беременности; ИРАС, соответствующий «удовлетворительному» и «низкому» качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС=10-24), выявленный во II триместре беременности, достоверно ($p < 0.05$), ассоциирован с риском тяжелых осложнений гестации в III триместре: ХрПН, преэклампсии.

4. Беременность после ВРТ с ДО, имеет значительно более низкий риск ИЦН, преэклампсии и хронической плацентарной недостаточности, чем беременность после ВРТ без ДО.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые изучены особенности беременности и патогенетические механизмы осложнений гестации у пациенток после ЭКО с донорством ооцитов. Выявлена корреляционная связь между интегральным состоянием регуляторно-адаптационных систем, определенных при помощи пробы сердечно-дыхательного-синхронизма, и риском развития преэклампсии и хронической плацентарной недостаточности у данной категории пациенток. Впервые разработан модернизированный алгоритм прогноза осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов.

Практическая значимость работы

Применение разработанного модернизированного алгоритма прогноза осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов позволило пролонгировать беременность до доношенного срока в 91% случаев. В результате постоянного мониторинга течения беременности, своевременной профилактики осложнений, роды проведены в 72% через естественные родовые пути с удовлетворительным состоянием новорожденного.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты полученных исследований внедрены в лечебно-диагностическую работу женских консультаций, гинекологических и акушерских стационаров г. Краснодара (подтверждается актами внедрения), включены в обучающие курсы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета для интернов, клинических ординаторов, курсантов кафедры.

Публикации

Основные результаты диссертации опубликованы в 5 печатных работах, в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав, обзора литературы, методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст изложен на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирован таблицами, рисунками, схемами, содержащими 150 отечественных и иностранных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы 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.

Согласно поставленным задачам 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 ВРТ 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.

Проводилось общеклиническое обследование проводилось согласно Приказа Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н, Федеральным клиническим рекомендациям «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения (протокол лечения)» от 16 мая 2016. Выяснялись особенности анамнеза. Ультразвуковое исследование проводилось при помощи аппаратов экспертного класса: Applio XG SSA-790A, Applio MX SSA-780A и Xario SSA-660A с конвексным датчиком с центральной частотой 6,0 МГц; конвексным датчиком внутриволостным; линейным датчиком с центральной частотой 12,0 МГц (доступы – трансабдоминальный, трансвагинальный, трансперинеальный). Допплерометрия маточно-плодово-хориального плацентарного кровотока (оценка индекса васкуляризации хориона) производилась с применением ультразвуковых аппаратов экспертного класса Voluson-730, PHILIPS HD11 в I-II триместрах беременности на основе методик, предложенных МОНИ-ИАИГ (Л.И. Титченко, Ж.Ю. Пырскова, М.А. Чечнева, И.П. Титченко, 2007).

При УЗИ применялись клинические протоколы и рекомендации международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG), внедрённые в России.

Интегральная оценка регуляторно-адаптивного статуса беременной производилась в I-II триместре на основании проведения пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), предложенной В.М. Покровским (1985, 2009) после получения информированного согласия женщины при отсутствии признаков субкомпенсации акушерской или экстрагенитальной патологии. Использовались установка «ВНС-Микро», компьютерная программа «Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека». Оценивали индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС). Референсные значения ИРАС: при ИРАС более 100 – регуляторно-адаптивные возможности организма высокие, при 50-99 – хорошие, при 25-49 – удовлетворительные, при 10-24 – низкие, при менее 9 – неудовлетворительные.

Для статистического анализа полученных результатов исследования использовались статистические пакеты Statistica 12.0, Microsoft Excel 2013.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При формировании клинических групп выяснилось, что за текущий период отмечено увеличение числа женщин с прогрессирующей беременностью после ВРТ со 120 в 2014 году до 160 в 2016 году, тенденция к увеличению числа беременных женщин, которым требовалась госпитализация в акушерско-гинекологическое отделение в связи с осложнениями гестации (с 1131 до 1434), числа повторных госпитализаций с 240 до 435.

Возраст женщин групп сравнения ($M \pm SD$), 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 ($p > 0,05$). Возраст донора яйцеклетки составлял $29,41 \pm 3,52$ лет, что было 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 ВРТ, характерен более высокий возраст менархе ($13,03 \pm 0,26$ лет), чем у женщин со спонтанно наступившей беременностью ($11,44 \pm 0,24$ лет, $p < 0,05$). Для 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, $p < 0,05$). Частота менструально-овариальных нарушений у женщин с ВРТ (I-II группы) была значительно выше, чем в группе контроля: 69% ($n=22$) в основ-

ной 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. Однако у женщин с ЭКО без ДО (II группа) частота менструально-овариальных нарушений была ещё более выражена в сравнении с условно-здоровыми женщинами со спонтанно наступившей беременностью - 74%, чем у женщин с ДО: OR=25.071 [95%CI 8.283-75.887], RR=7.358 [95%CI 3.154-17.166], NNT=1.573, Se=0.886, Sp=0.763.

Возраст сексуального дебюта у женщин с ДО (22,43±0,97), как и у женщин с ЭКО без ДО (20,43±0,63), был достоверно выше, чем у женщин со спонтанно наступившей беременностью (18,57±0,4). При анализе гинекологического анамнеза установлено для женщин с ДО характерна более высокая частота первичного бесплодия по сравнению с женщинами с ЭКО без ДО: 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. Установлена средняя связь между первичным бесплодием и необходимостью ДО (Хи-квадрат=11.486 (p<0,01).

При оценке факторов риска по снижению овариального резерва установлено, что у женщин с ДО в анамнезе имелись 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 (Хи-квадрат=14.627 (p<0,01). Не было выявлено аналогичных связей между спаечным процессом малого таза, коагуляцией очагов эндометриоза, эндометриозом, СПКЯ, 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 преимущества 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.

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. Среднее значение оказалось сопоставимым у женщин обеих групп: 2,74±0,3 vs. 2,23±0,27, p>0,05.

Для женщин с ЭКО, независимо от необходимости донорства ооцитов, частота выявления трубно-перитонеального, эндокринного или смешанного фактора бесплодия были сопоставимы.

Прекоцепционная подготовка проводилась у 100% женщин с ВРТ, независимо от ДО или без него. У женщин без ВРТ прекоцепционная подготовка осуществлялась только значительно реже, у 18% женщин (p<0,05).

Осложнения I триместра беременности у женщин I-II групп по частоте были сопоставимы. Степень связи ВРТ с различными осложнениями беременности представлена в таблице 1 в порядке возрастания значимости хи-квадрата.

Таблица 1.

Осложнения беременности в различные триместры	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса
I триместр беременности		
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		
Для ХрПН до 20 недель	12.217	10.453
Начавшийся выкидыш	14.628	12.808
III триместр беременности		
ИЦН	16.308	14.450
Гипертрансаминаземия	42.413	40.012
III триместр беременности		
Гестационная артериальная гипертензия	5.002	3.456
Внутрипеченочный холестаза	5.672	4.098
ПЭ	17.170	15.293
ХрПН	35.863	33.595

При сравнении особенностей течения беременности в I триместре беременности у женщин I и II групп обращает на себя внимание наличие с сопоставимой частотой таких осложнений, как начавшийся самопроизвольный выкидыш, УЗ- и клинические признаки отслойки хориона, СГЯ лёгкой степени и гипертрансаминаземия. Выявлена гипертрансаминаземия у 34% (n=11) женщин I группы и 30% (n=16) женщин II группы требуют дальнейшего изучения. ДО не сопровождалось более частой госпитализацией женщин в I триместре беременности и было сопоставимо с частотой у женщин во II группе: $1,62 \pm 0,10$ vs. $1,74 \pm 0,14$ ($p > 0,05$). При этом абсолютное число госпитализаций было меньше, чем у женщин II группы.

Наследственная предрасположенность к тромбофилии и коагуляционные нарушения были впервые диагностированы у 14 женщин I группы, 18 женщин II группы и 6 женщин III группы. Срок беременности при впервые назначенных НМГ у женщин в I группе составил $8,22 \pm 0,44$ недель, что было достоверно меньше, чем во II группе - $14,23 \pm 1,32$ недель ($p < 0,05$) и в III группе - 19,5 недель ($p < 0,05$). Максимальный срок беременности при впервые назначенных НМГ в I группе был 12 недель, а во II и III группах - 28 недель. При функциональной оценке маточно-хорионального кровотока в I триместре беременности на основании доплерометрии маточно-плацентарного кровотока, индекса васкуляризации VI достоверных отличий у женщин всех клинических групп выявлено не было.

Течение II триместра беременности охарактеризовалось осложнениями только у женщин с ВРТ 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 ($p > 0,05$). 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 коррекция 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. 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. У женщин с ВРТ без ДО ИЦН был значительно выше, чем у женщин с ДО (хи-квадрат=11.259, $p < 0,01$).

УЗ-маркеры хронической плацентарной недостаточности (ХрПН) до 20 недель беременности установлены 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.

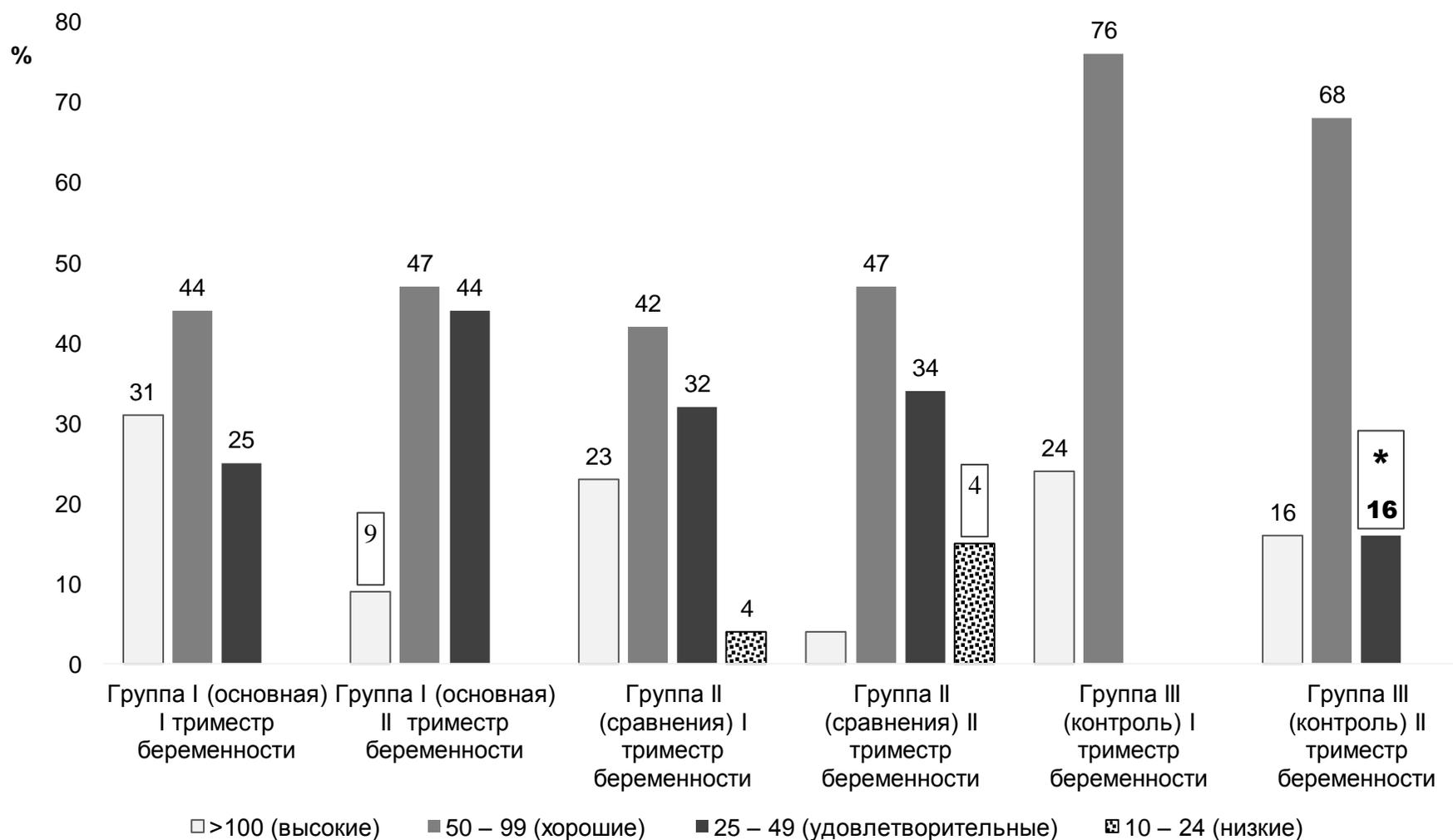
При оценке гипертрансаминаземии, как говорилось ранее, отмечено увеличение данного осложнения у женщин с ВРТ. Однако во II триместре частота гипертрансаминаземии у женщин с ДО была многократно выше, не только по сравнению с I триместром беременности, но и с частотой у женщин II группы. В I группе частота 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.

В III триместре беременности у женщин I-II групп были помимо УЗ-признаков маловодия, нарушений маточно-плодово-плацентарной гемодинамики была выявлена 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.

Внутрипеченочный холестаз, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, инфекционно-воспалительные осложнения (бактериурия, цервицит, вагинит) в I и II группах 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 ВРТ без донорства ооцитов.

На основании пробы СДС была проведена интегральная оценка регуляторно-адаптивных возможностей организма женщины, взаимосвязанных с осложнениями гестации (рис. 1). Установлено отсутствие у женщин клинических групп индекса регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС) менее 9 в I-II триместрах, что соответствовало «неудовлетворительным» регуляторно-адаптивным возможностям организма.

В I триместре беременности, начавшийся самопроизвольный выкидыш у женщин I группы был ассоциирован с ИРАС=50-99 («хорошим» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма) у 14 женщин, а у 8 – ИРАС=25-49 соответствовал «удовлетворительному» качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма.



* - $p < 0,05$

Рисунок. 1. Динамика изменения ИРАС у женщин всех клинических групп в I-II триместрах беременности.

У женщин II группы начавшийся самопроизвольный аборт был ассоциирован с ИРАС=50-99 («хорошим» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма) у 8 женщин, с ИРАС=25-49 («удовлетворительным» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма) у 17 женщин и с ИРАС=10-24, что соответствовало «низкому качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма», у 2 женщин. Значит, согласно пробе СДС было установлено, что у женщин с ДО начавшийся самопроизвольный выкидыш протекает на фоне более благоприятного качества регуляторно-адаптивных возможностей организма.

При наличии УЗ и клинических маркеров отслойки хориона в группе с ДО не только было меньше женщин с данным осложнением, но и меньше женщин с ИРАС=25-49 ($n=8$) в сравнении с женщинами II группы, где ИРАС=25-49 был выявлен у 11 женщин. Более того, только во II группе ИРАС=10-24 был выявлен у 2 женщин. При СГСЯ, несмотря на лёгкое течение, как у женщин с ДО, так и без него, ИРАС=25-49 был в равном количестве выявлен у женщин I и II групп, однако ИРАС=10-24 был выявлен только у женщин II группы.

Во II триместре беременности, начавшийся самопроизвольный выкидыш был ассоциирован с более низкими показателями у женщин II группы. Только у 2 женщин II группы начавшийся самопроизвольный выкидыш был ассоциирован с «низким» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма, ИРАС=10-24. Также число женщин с «удовлетворительным» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма было больше ($n=8$ vs. $n=3$ в I группе).

У женщин I группы «хорошее» качество регуляторно-адаптивных возможностей организма было наибольшим и было выявлено у 6 женщин, а во II группе только у 2 женщин. ИЦН у женщин I группы была ассоциирована только с «хорошим» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма и выявлена у 2 женщин. Напомним, что срок диагностики и лечения (наложения акушерского пессария) у данных женщин совпадал. ИЦН у женщин II группы была выявлена не только у большего числа женщин ($n=21$), но и была ассоциирована с более низкими показателями ИРАС: ИРАС=50-99 был выявлен только у 3 женщин, а у 10 женщин ИРАС=25-49, у 8 женщин ИРАС=10-24. При наличии УЗ-маркеров ХрПН во II триместре беременности у женщин II группы также были выявлены ИРАС=25-49 у большего числа женщин, чем в I группе: 6 vs.1. Только у женщин II группы ХрПН во II триместре беременности была ассоциирована с ИРАС=10-24.

В рамках настоящего исследования были установлены связи между результатом пробы СДС в I или II триместром и осложнениями в III триместре беременности (рис. 2).

Так, только у женщин II группы был выявлен ИРАС=10-24. Тяжелые осложнения гестации (преэклампсия, особенно с ранним или тяжелым её течением, гестационная артериальная гипертензия) были ассоциированы с оценкой ИРАС=10-24 во II триместре беременности. Достоверность ассоциации ИРАС=10-24, определенного во II триместре беременности, была установлена для таких осложнений в III триместре беременности, как ХрПН ($t=2.01$, $p<0.05$), преэклампсия ($t=2.08$, $p<0.05$) и тяжелое течение преэклампсии ($t=2.35$, $p<0.05$). Полученные результаты можно интерпретировать как общность в генезе преэклампсии и снижении регуляторно-адаптационных механизмов организма в целом. Полученный результат может явиться основой для последующих исследований этиопатогенеза преэклампсии и регуляторно-адаптационных возможностей организма беременной женщины.

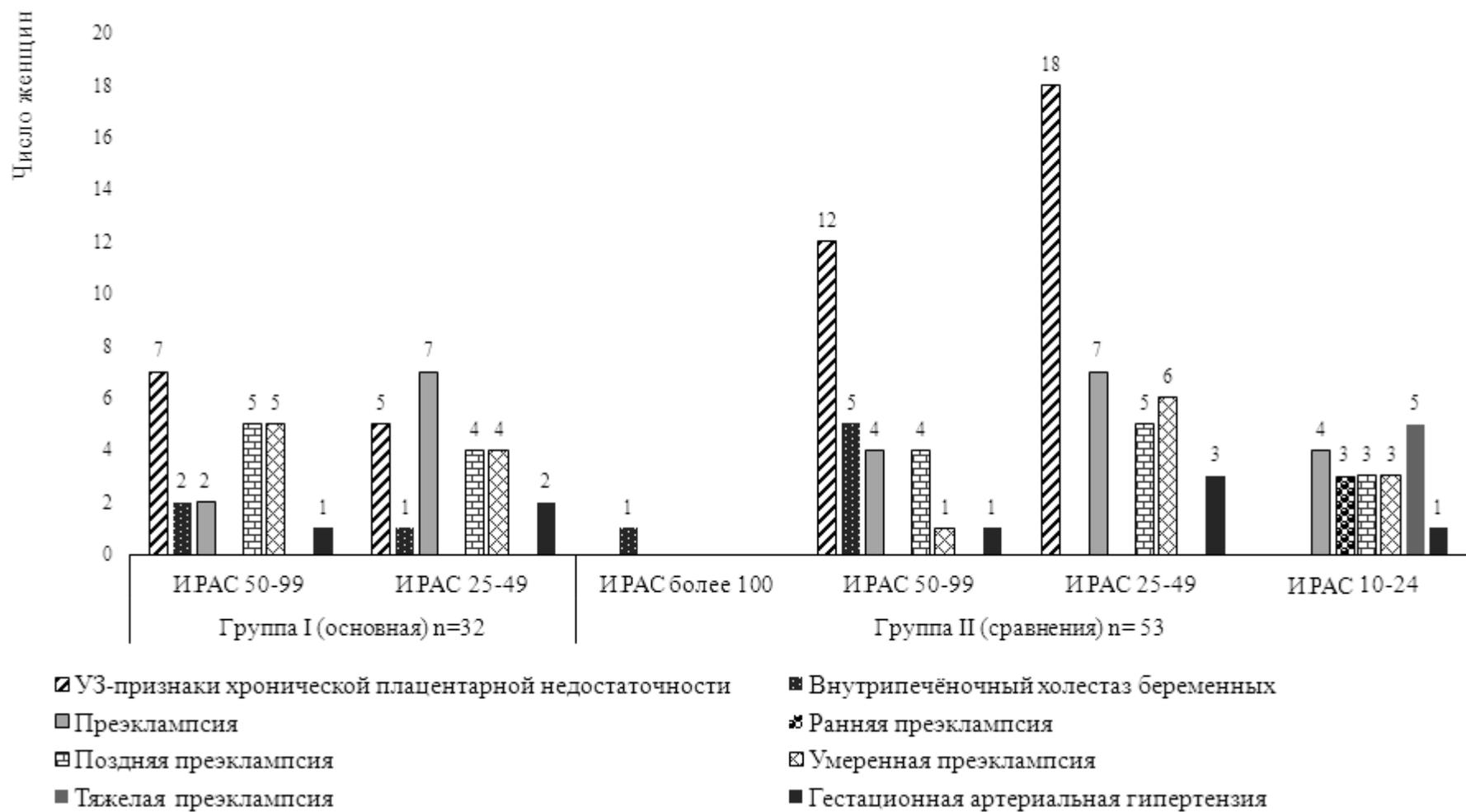


Рисунок. 2. Соответствие ИРАС, определенного во II триместре, осложнениям беременности в III триместре

При анализе исхода родов для женщин всех клинических групп, методов родоразрешения, сведений, позволяющих сравнить течение родового процесса, возможные риски осложнений различных периодов родов не представилось возможным.

Учитывая отягощённый бесплодием репродуктивный анамнез женщин I-II групп, роды велись консервативно только при условии их неосложненного течения. Согласно критериям включения в настоящее исследование, женщины III группы были в 100% случаев были родоразрешены через естественные родовые пути, и течение родов было неосложненным.

Женщины I и II групп были родоразрешены также через естественные родовые пути в 72% и 61% случаев соответственно, что было достоверно ниже, чем в III группе ($p < 0,05$).

Основным показанием к кесареву сечению в I группе явились маркеры хронической гипоксии плода при наличии маловодия в 22%, и в 6% - настойчивое желание возрастной первородящей женщины с ДО. У женщин II группы высокая частота КС обусловлена более тяжелым течением беременности (тяжелое течение преэклампсии), ПОНРП, предлежанием плаценты, и отсутствием эффекта от родовозбуждения при ПРПО в доношенном сроке беременности. Достоверного отличия в сроке родоразрешения у женщин I-II групп выявлено не было, он составил $38,22 \pm 0,49$ недель в I группе, $38,93 \pm 0,29$ недель во II группе, что было сопоставимо с III группой – $39,2 \pm 0,14$ недель.

Преждевременные роды произошли только у 13% женщин I-II групп ($p < 0,05$). Межгруппового отличия в частоте преждевременных родов у женщин с ДО по сравнению с женщинами с ЭКО без донорства ооцитов выявлено не было. Оценка родовой деятельности, послеродового периода, состояния новорожденного не являлась предметом изучения в настоящем исследовании, что может быть темой исследования в дальнейшем.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании доказано влияние донорства ооцитов на особенности беременности, интегральное состояние регуляторно-адаптационных систем, определенных при помощи пробы сердечно-дыхательного-синхронизма. Применение предлагаемого модернизированного алгоритма прогноза осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока в 91% случаев, родоразрешить женщин в 72% через естественные родовые пути с удовлетворительным состоянием новорожденного.

Дальнейшие перспективы развития темы связаны с необходимостью поиска методов эффективной профилактики осложнений гестации у женщин с донорством ооцитов на этапе прекоцепционного ведения.

Выводы

1. Характерными особенностями беременных после ЭКО с ДО являются следующие анамнестические данные: более поздний возраст менархе ($13,81 \pm 0,37$ лет) и сексуального дебюта ($22,43 \pm 0,97$ лет); высокая частота менструально-овариальных нарушений (69%) и первичного бесплодия (72%); значительно выше частота тяжелых детских инфекций (ИИ=3,7) чем у беременных после ЭКО без ДО.
2. Выявлено, что пациентки, нуждающиеся в ДО, в анамнезе имели неоднократные хирургические вмешательства на яичниках (31%) и большинство из них (25%) с коагуляцией операционного ложа на гонадах.
3. Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст реципиенток яйцеклеток всегда достоверно выше ($32,58 \pm 4,65$ лет), чем у донора ($29,41 \pm 3,52$), что объясняет значительную соматическую патологию у них, которая может являться неблагоприятным фоном для возникающих осложнений беременности.
4. Отличительными особенностями течения беременности у женщин после ЭКО с донорством ооцитов явились: более раннее выявление УЗ-маркеров хронической плацентарной недостаточности в $18,44 \pm 0,38$ недель беременности, увеличение частоты выявления гипертрансаминаземии (84%, $p < 0,05$); достоверно меньшая частота выявления внутрипеченочного холестаза, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, чем при беременности после ВРТ без ДО.
5. Установлена роль пробы СДС в оценке риска осложнений гестации. Выявлено, что «Высокое» качество регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС более 100) ассоциировано с неосложненным течением беременности у 31 % в первом триместре беременности; ИРАС, соответствующий «удовлетворительному» и «низкому» качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма, ассоциирован с осложнениями гестации у 44 % и 25%.
6. У женщин с ДО усугубляется состояние во II триместре беременности, когда отмечено достоверное снижение ИРАС в диапазоне более 100 в I группе с 31% до 9% ($p < 0,05$). На основании пробы СДС с оценкой

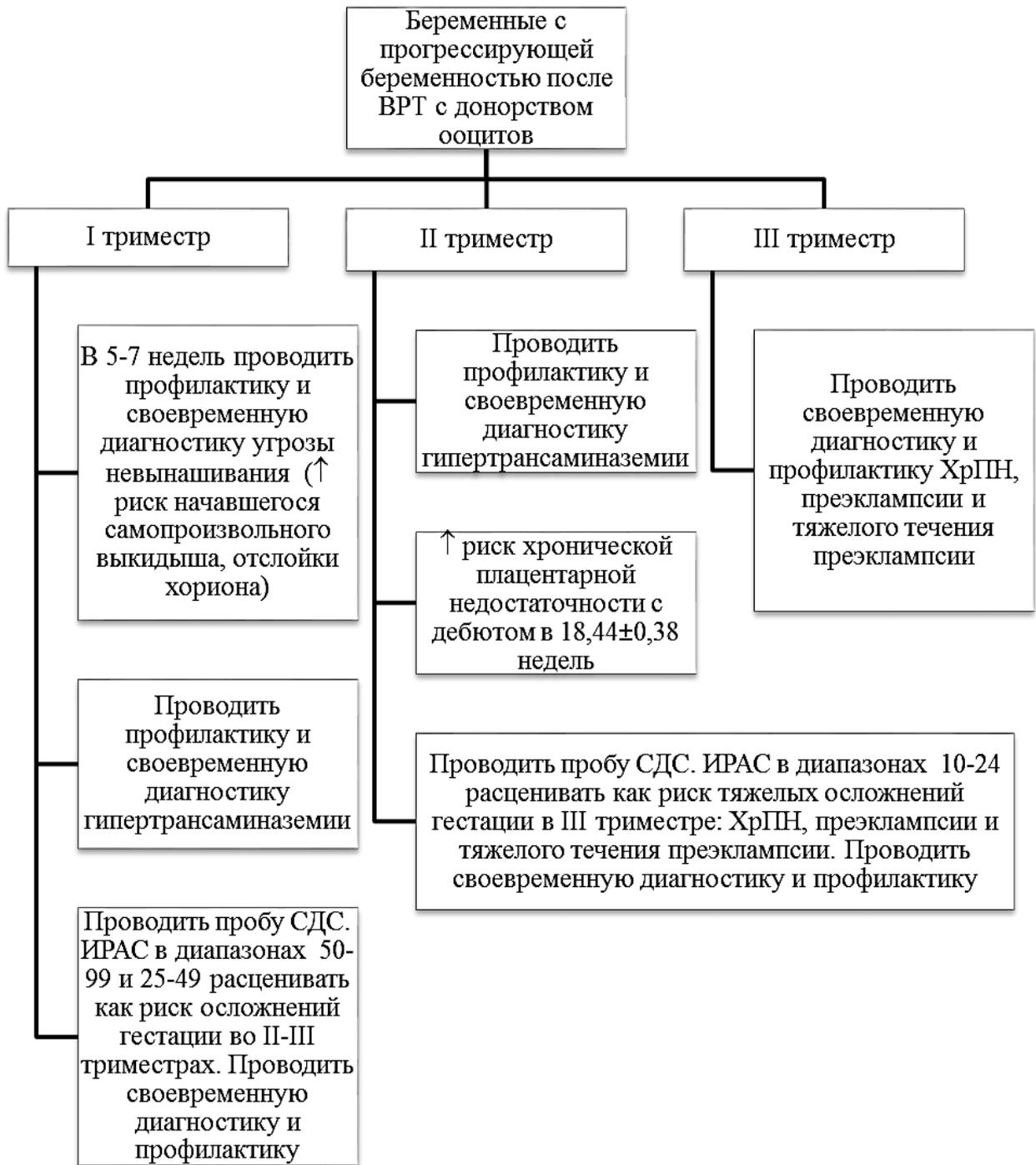
ИРАС=10-24, проведенной во II триместре беременности, возможно прогнозирование тяжелых осложнений гестации в III триместре: ХрПН ($p<0.05$), преэклампсии ($p<0.05$).

7. Усовершенствованный алгоритм прогноза осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов позволил пролонгировать беременность до доношенного срока в 91% случаев. В результате постоянного мониторинга течения беременности, своевременной профилактики осложнений роды проведены в 72% через естественные родовые пути с удовлетворительным состоянием новорожденного.

Практические рекомендации

- Рекомендовать к рассмотрению прогностически значимые факторы риска: поздний возраст менархе ($13,03\pm 0,26$ лет, $p<0,05$), поздний возраст сексуального дебюта $22,43\pm 0,97$ ($p<0,05$), высокую частоту менструально-овариальных нарушений 69%, высокую частоту первичного бесплодия 72%, эндоскопическое хирургическое удаление кистом яичника с коагуляцией ложа 25%
- Учитывать, что возраст донора яйцеклетки может быть 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, $p<0,05$).
- У беременных после ЭКО с ДО своевременно (в $18,44\pm 0,38$ недель беременности) выявлять УЗ-маркеры хронической плацентарной недостаточности, а в I-II триместре беременности – гипертрансаминазэмию (схема 1).
- Использовать пробу СДС в I-II триместрах беременности для оценки риска осложнений гестации. При ИРАС, соответствующему «удовлетворительному» и «низкому» качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма, своевременно проводить профилактику, диагностику и коррекцию осложнений гестации; при оценке ИРАС=10-24 во II триместре беременности своевременно проводить профилактику, диагностику и лечение ХрПН, преэклампсии и тяжелого течения преэклампсии в III триместре беременности.
- У беременных после ВРТ независимо от ДО или без донорства учитывать риски осложнений в зависимости от срока беременности: в I триместре беременности СГЯ ($\chi^2=8.951$), гипертрансаминазэмии ($\chi^2=17.917$), отслойки хориона ($\chi^2=19.750$), начавшегося выкидыша ($\chi^2=42.787$); во II триместре – хронической плацентарной недостаточности с дебютом до 20 недель ($\chi^2=10.453$), начавшегося выкидыша ($\chi^2=12.808$), ИЦН ($\chi^2=14.450$), гипертрансаминазэмии ($\chi^2=40.012$); в III триместре беременности – гестационной артериальной гипертензии ($\chi^2=3.456$), внутрипеченочного холестаза ($\chi^2= 4.098$), преэклампсии ($\chi^2=15.293$) и хронической плацентарной недостаточности ($\chi^2=33.595$).

Схема 1. Прогнозирование рисков при беременности у женщин с ДО.



Список наиболее значимых работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Югина А.А., Новикова В.А., Хачак С.Н., Захарова Е.С. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 5. - URL: www/science-education.ru
2. Югина А.А., Пенжоян Г.А., Регуляторно-адаптивный статус женщин с угрозой прерывания беременности // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 6. - URL: www/science-education.ru/130-23443
3. Югина А.А., Пенжоян Г.А., Оценка стрессоустойчивости у беременных в третьем триместре // Фундаментальные исследования - 2013. - № 7-3. - С. 616-619.
4. Югина А.А., Пенжоян М.А., Новикова В.А. Риски осложнений беременности после ЭКО на ранних сроках // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследования. - 2017. - № 4(1).- С. 292-295.
5. Югина А.А., Черепяхин Е.П., Новикова В.А., Томашевский Д.В., Хорольский В.А. Особенности анамнеза и осложнения беременности в I-II триместрах и риски преждевременных родов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т.25, № 4. – С. 150-155.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДО – донорство ооцитов

ИРАС – индекс адаптационно-регулятор

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПЭ - преэклампсия

СДС – сердечно-дыхательный синхронизм

ХрПН – хроническая плацентарная недостаточность