

Цыганенко С.В., Зильбер М.Ю.

Перинатальные исходы при дифференцированном подходе к гормональной поддержке гестации после вспомогательных репродуктивных технологий

Гинекологическое отделение МБУ ЦГКБ №24, г.Екатеринбург; кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург

Tsiganenko S.V., Zilber M.Y.

Perinatal outcomes in a differentiated approach to hormonal support of gestation after ART

Резюме

Целью нашего исследования явилось улучшение перинатальных исходов при беременности, наступившей после ВРТ на основании дифференцированного подхода к гормональной поддержке гестации. На проспективном когортном этапе обследованы 300 женщин. В рамках второго направления проводилась проспективная рандомизация пациенток после ВРТ на 2 равные группы по 75 человек на основании проводимой гормональной поддержки гестации: в основной группе назначалась гормональная монотерапия, в группе сравнения продолжали исходно назначенную комбинированную гормональную терапию. Мы отметили высокуюотягощенность женщин после ВРТ по соматическому и генеративному анамнезу, однако, несмотря на это, удалось установить, что причиной гестационных осложнений и тяжелых перинатальных исходов у беременных после ВРТ служит первичная плацентарная недостаточность и на фоне гормональной монотерапии ее проявления менее выражены. Уменьшились в 3,5 раза репродуктивные потери, на 30-35% гестационные осложнения, что позволило пролонгировать беременность до доношенной, снизить процент преждевременных родов на 22%, тем самым улучшая перинатальные исходы.

Ключевые слова: ВРТ, гормональная терапия, перинатальные исходы

Summary

The aim of our study was to improve perinatal outcomes in pregnancy, occurring after ART on the basis of a differentiated approach to the hormonal support of gestation. On stage, prospective cohort surveyed 300 women. The second direction was carried out prospectively randomized patients after ART into 2 equal groups of 75 persons on the basis of ongoing hormonal support of gestation: in the intervention group was prescribed hormonal monotherapy, in the comparison group continued initially assigned to combined hormone therapy. We have noted the high burdened women after ART for somatic and generative history, but despite this, it was found that the cause of gestational complications and severe perinatal outcomes in pregnant women after assisted reproduction is the primary placental failure, and hormonal monotherapy against its manifestations are less pronounced. Decreased 3.5-fold reproductive losses by 30-35% gestational complications, thus prolong pregnancy to full term, reduce the percentage of premature births by 22%, thus improving perinatal outcomes.

Keywords: ART, hormonal therapy, perinatal outcomes

Введение

В современной России репродуктивная медицина приобретает все большую значимость и для многих бесплодных пар вспомогательные репродуктивные технологии стали единственным шансом получить потомство [6,9]. Вместе с тем, наблюдается увеличение числа матерей позднего репродуктивного возраста, высокая частота неудач после экстракорпорального оплодотворения, возрастание риска потери желанной беременности от приме-

ненных технологий, снижением иммунитета и вынужденное изменением гормонального фона после ВРТ [4]. Все же, при наступившей беременности, перед клиницистом возникает проблема осложнений гестации и своевременного решения вопроса о терапии, сроках, способа родовразрешения. Все больше в гинекологическом стационаре мы встречаемся с самопроизвольными выкидышами и неразвивающимися беременностями, до 50% на ранних сроках [1]. Высока частота преждевременных родов по

сравнению с популяцией (18-20%). Роды не всегда физиологичны, осложняются преждевременным излитием вод (40-45%), слабостью родовой деятельности (15-20%), высокие перинатальные осложнения.

Ключевым моментом является необходимость подбора адекватной гормональной поддержки беременности [3,8], выбора доз, форм введения, комбинаций препаратов, длительности их применения.

Цель исследования - улучшить перинатальные исходы при беременности, наступившей после ВРТ на основании дифференцированного подхода к гормональной поддержке гестации.

Материалы и методы

Исследование проводилось на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии Государственного бюджетного образовательного учреждения ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, МБУ ЦГКБ №24 города Екатеринбурга. В основу работы положено проведенное нами за период с 2007 по 2011 год комплексное обследование 300 беременных и их новорожденных, состоящее из 2 направлений. Первое когортное проспективное направление исследования включало 250 женщин, беременность которых наступила в результате ВРТ и 50 здоровых женщин, с самопроизвольно наступившей беременностью (контроль). В рамках второго направления проводилась проспективная рандомизация, в результате которой пациентки после ВРТ разделены на 2 равные группы по принципу терапии:

I основная группа - 75 беременных после ВРТ, которым назначалась гормональная монотерапия;

II группа сравнения - 75 беременных после ВРТ, которые продолжали исходно назначенную комбинированную гормональную терапию.

Используемые нами в работе методы включали: клинические, биохимические, гормональные, иммунологические, статистические. Во время беременности проводился УЗ контроль с доплерометрией в скрининговые сроки и КТГ плода. Анализ состояния здоровья новорожденных осуществлялся с участием врачей неонатолога и педиатра. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на персональном компьютере. Чтобы избежать предвзятости выбора все группы были сформированы путём случайного отбора с применением компьютерной программы – генератора случайных чисел. Необходимая мощность исследования вычислялась с помощью программы "Grauer". В процессе исследования были использованы общие статистики для оценки средних значений и стандартных ошибок. Для получения оценок применялся пакет прикладных программ Statistica.6.0.

Результаты и обсуждение

Возраст беременных и их мужей в группах ВРТ колебался от 21 до 41 года, составив в среднем 29(4,08) для женщин и 33(3,3) для мужчин. До наступления настоящей беременности у большинства пациенток после ВРТ

было диагностировано одно или несколько соматических заболеваний. Более детальное изучение экстрагенитальной патологии показало, что ведущее место в группе после ВРТ занимают заболевания сердечно-сосудистой системы в виде нейро-циркуляторной дистонии различных типов и гипертонической болезни (50,67% vs 4% в контроле) и пищеварительной систем (36% vs 8%) ($p < 0,001$). В анамнезе у женщин после ВРТ с высокой частотой встречалась эндокринная патология, особенно гиперандрогения различного генеза 25,3% vs 2,67% и гипотиреоз 14,67% vs 5,67% ($p < 0,001$).

Раскрытие специфической патологии и структурная характеристика нарушений генеративной функции проводилось в рамках второго направления исследования (проспективного рандомизированного). Ряд особенностей мы отметили, уже начиная с менструального анамнеза. Средний возраст начала менструаций достоверно не отличался в группах ВРТ и составил 13,1 (0,8) лет ($p > 0,05$), что совпадает с описанными в литературе данными [2,5]. Нарушения менструального цикла проявлялись в виде гиперполименореи 38,67% vs 10% ($p < 0,001$), реже опсо- и олигоменореи. В 16% случаев менструальный цикл был больше 35 дней, в 4% короче 21 дня ($p < 0,001$). Анализ гинекологической заболеваемости свидетельствовал о высокой частоте воспалительной патологии гениталий (хронический аднексит, эндометрит) 29,3% vs 38,7%; на этапе подготовки к ВРТ у 24% пациенток были пролечены доброкачественные опухоли и опухолевидные заболевания яичников, гиперпластический процесс эндометрия (16%), нередко носивший рецидивирующий характер. Репродуктивные потери в анамнезе (неразвивающиеся беременности, выкидыши, аборт, внематочные беременности) зафиксированы в обеих группах после ВРТ (50,7% и 64%) ($p_{1,2} > 0,05$).

При наступлении беременности всем женщинам основной группы назначалась гормональная монотерапия. Использовался дидрогестерон по 10 мг 4 раза в сутки, после 7-8 недель при отсутствии признаков угрожающего выкидыша дозировка снижалась до 10 мг 3 раза в сутки до 16 недель, после чего прием продолжается по 10 мг 2 раза в день до 20 недель. При выраженном токсикозе, либо необходимости дополнительной седативного эффекта в качестве гормональной монотерапии мы назначали вагинальный прогестерон по 200 мг 2 раза в день до 20 недель. Женщины группы сравнения принимали несколько препаратов прогестерона, иногда эстрогены.

Течение гестации при использовании ВРТ имело свои особенности по триместрам. Уже с ранних сроков беременности отмечена высокая частота акушерских осложнений. Одним из наиболее грозных явился синдром гиперстимуляции яичников. В нашем исследовании развитие этого состояния было характерно и для беременных группы сравнения - 6 (8%) случаев и для беременных основной группы - 9 (12%) ($p < 0,05$), причем у беременных группы сравнения зарегистрирован лишь легкий формы СГЯ, а в основной группе он встречался всех степеней тяжести. Частым осложнением I триместра явился угрожающий выкидыш, который диагностирован у 80%

Таблица 1. Показатели кровотока в артериальных сосудах у беременных после ВРТ (М ± m)

Название сосуда	Группа сравнения (n=63)	Основная группа (n=70)
22-24 недели (норма 0,36-0,68)		
A. umbilicalis (HP)	0,70±0,01*	0,67±0,01*
A. uterina dextra (HP)	0,53±0,01*	0,5±0,01*
A. uterina sinistra (HP)	0,56±0,01*	0,53±0,01*
32-34 недели (норма 0,53-0,74)		
A. umbilicalis (HP)	0,72±0,01**	0,66±0,01**
A. uterina dextra (HP)	0,69±0,01**	0,57±0,01**
A. uterina sinistra (HP)	0,59±0,01	0,58±0,01

* - статистическая достоверность $p < 0,05$. ** - статистическая достоверность $p < 0,001$

беременных I группы и 85,33% во II группе ($p > 0,05$). Среди проявлений угрожающего выкидыша первого триместра достоверно чаще во всех группах встречались отслойка хориона, кровянистые выделения, болевой синдром. Мы заметили тот факт, что при использовании комбинированной гормональной терапии была перманентная угроза прерывания (30,67%), что могло стать предиктором развития плацентарной недостаточности. Настоящая беременность осложнилась токсикозом различной степени тяжести у 9,33% беременных I группы vs 25,33% беременных II группы ($p < 0,001$). Тяжелая степень токсикоза беременных была диагностирована только у 4 (5,33%) пациенток II группы. Достоверно чаще в группах после ВРТ встречалось низкое прикрепление хориона (44%). Ранние репродуктивные потери в I группе составили 5(6,7%) случаев, во II группе 12(16%) ($p < 0,001$). Все репродуктивные потери в I группе и в 13,3% во II группе сравнения проявились в виде неразвивающейся беременности.

Во втором триместре беременности структура акушерских осложнений несколько изменилась. Мы увидели снижение частоты угрожающего выкидыша в I группе на 20% и повышение на 10% во II группе, по сравнению с показателями первого триместра. Ранее начало гестоза было диагностировано у 18,5% беременных I группы и у 45,2% беременных II группы ($p < 0,001$). Отягощенность акушерско-гинекологического анамнеза, длительное бесплодие, исходная истощенность яичников, высокая гормональная нагрузка, гестоз, перманентная угроза прерывания во II триместре беременности у пациенток после ВРТ явились причинами формирования плацентарной недостаточности (4,3% vs 18,66%) и синдрома задержки развития плода (2,86% vs 13%) ($p < 0,001$). Несмотря на осложненное течение второго триместра беременности, частота репродуктивных потерь составила в I группе 1(1,4%), во II группе 4(6,45%), что было в три раза реже, чем в первом триместре. Ведущим фактором, обусловившим репродуктивные потери второго триместра, стала прогрессирующая отслойка нормально- и низкорасположенной плаценты, что явилось продолжением гематом первого триместра.

Наиболее важным из осложнений третьего триместра беременности явилась плацентарная недостаточность, которая имела статистически достоверные различия. В I группе плацентарная недостаточность диагностировалась у 37 (53,6%) беременных, во II группе у 49(83%) ($p < 0,05$), клинически проявившаяся в виде за-

держки роста плода (21,7% vs 44,8%, $p < 0,001$) и хронической гипоксии различной степени тяжести (14,5% vs 24,14%, $p < 0,05$). Кроме того, в третьем триместре во II группе наблюдалась патология количества околоплодных вод, так маловодие зафиксировано у 19(32,76%), а многоводие у 12(20,7%) пациенток, тогда как в I группе встречалось лишь у 4(5,8%) и 1(1,4%) соответственно ($p < 0,001$).

Данные инструментального исследования фетоплацентарного комплекса подтвердили нарушения в системе мать-плацента-плод при беременности, наступившей в результате ВРТ, в условиях отсутствия дифференцированного алгоритма лечения и профилактики первичной плацентарной недостаточности. Нарушение кровообращения проявлялось в изменении индексов кровотока в сосудах плода и маточных артериях, что отражено в таблице 1. По данным КТГ признаки гипоксии плода (количество баллов менее 8) зафиксированы у 9 (13%) беременных I группы, у 18 (30,5%) беременных II группы ($p < 0,001$).

Анализ родов в исследуемых группах показал, что у беременных после ВРТ преобладали оперативные методы родоразрешения: 63(91,3%) vs 54(91,5%) ($p > 0,05$) и проводились чаще всего по сочетанным показаниям. Анализ исходов наблюдаемых нами беременностей показал, что у женщин II группы (с комбинированной гормональной терапией) в 7 раз чаще встречались преждевременные роды по сравнению с I группой (с гормональной монотерапией) (40,7% vs 5,6%, $p < 0,001$). Основные осложнения родов представлены в таблице 2.

Перинатальные потери по результатам всех триместров беременности составили 6(8%) и 16(21,3%), интранатальных потерь в группах не было, живыми родилось 69 детей в основной группе и 59 в группе сравнения. При оценке состояния и ранней адаптации новорожденных нами были установлены существенные различия между группами после ВРТ, представленные в таблице 3, характеризующиеся преобладанием в группе с комбинированной гормональной терапией недоношенных детей в 6 раз чаще, чем в основной группе (40,67% vs 5,8%), высоким удельным весом рождения детей в состоянии асфиксии тяжелой степени (15,3% vs 2,9%), гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС (28,8% vs 14,5%).

В результате проспективного рандомизированного этапа исследования удалось установить, что причиной гестационных осложнений и тяжелых перинатальных исходов у беременных после ВРТ служит плацентарная не-

Таблица 2. Аномалии родовой деятельности при ВРТ

Вид патологии	Основная группа		Группа сравнения	
	=69	%	=59	%
Несвоевременное излитие вод	4	20,3*	8	30,5**
Начавшаяся гипоксия плода	1	15,94*	3	22*
Патология сократительной активности		2,9		5
Гипотоническое кровотечение		0**		3,4**
Приращение плаценты		1,45		1,7

* - статистическая достоверность $p < 0,05$. ** - статистическая достоверность $p < 0,001$

Таблица 3. Характеристика состояния и особенности ранней адаптации новорожденных от матерей после ВРТ

Характеристика	Основная группа		Группа сравнения	
	n	%	n	%
Масса, гр	3174,1±64,3**		2930±72,6**	
Рост, см	50,9±0,3		50,5±0,5	
Оценка по Апгар на 1 мин, баллы	6,9±0,1**		6,0±0,2**	
Оценка по Апгар на 5 мин, баллы	7,8±0,2**		7,1±0,2**	
Недоношенность	4	5,8**	2	40,67
РДС 1,2 степ	4	5,8**	4	**
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС			1	18,6*
Задержка развития плода по гипотрофическому типу	10	14,5*	7	28,88
Гипербилирубинемия смешанного генеза	9	12*	1	23,7*
	11	16,6	4	20,1
			2	

* - статистическая достоверность $p < 0,05$. ** - статистическая достоверность $p < 0,001$

достаточность и на фоне гормональной монотерапии ее проявления менее выражены.

Заключение

Благодаря назначению гормональной монотерапии для поддержки гестации после ВРТ, удалось уменьшить репродуктивные потерн в 3,5 раза, осложнения беременности и родов на 30-35%, что позволило пролонгировать беременность до доношенной, снизить процент преждевременных родов на 22%, тем самым улучшая перинатальные исходы.■

Цыганенко С.В. - аспирант кафедры акушерства и гинекологии УГМА, врач акушер-гинеколог МБУ ЦГКБ №24, г. Екатеринбург; **Зильбер М.Ю.** - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии УГМА Минздравоохранения РФ, зам. главного врача по акушерству и гинекологии МБУ ЦГКБ №24, кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравоохранения РФ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Цыганенко Светлана Владимировна, 620144 г. Екатеринбург, ул. Сурикова 37-21, e-mail: tsiganenko@el.ru

Литература:

- Агаджанова, А.А. Ведение беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения у женщин с привычным невынашиванием, обусловленным иммунологическими нарушениями. Текст. / А.А. Агаджанова [и др.] // Гинекология. - М., 2006. - № 5-6. - С. 32-35.
- Амирова А.А. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). Текст. / А.А. Амирова, Т.А. Назаренко // Проблемы репродукции. - М., 2010. - №1. - С.68-73.
- Буранова Ф.Б. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после ЭКО. Текст. / Ф.Б. Буранова // Акушерство и гинекология, 2011. - №6. - С.9-16.
- Сидельникова, В.М. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности. Текст. / Сидельникова В.М. // Гинекология. - М., 2008. - Т.10. №6. - С.15-23.
- Федорова Т.А., Кузьмичев Л.Н., Буранова Ф.Б. Особенности течения беременности и родов у женщин с бесплодием воспалительного генеза, подготовленных к участию в программе экстракорпорального оплодотворения с применением плазмафереза. Текст. / Т.А. Федорова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога, 2010. - N 2. - С.43-48.
- Хамадьянов, У.Р. Совершенствование прегравидарной подготовки женщин, планирующих экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов. Текст. / У.Р. Хамадьянов [и др.] // Материалы XI Всероссийского научного форума Мать и Дитя Москва 2010. - С.257-258.

7. Bellver J., Melo M.A., Bosch E. et al. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium//Fertil Steril-2007.-Vol.88.-P.446-451.
8. Kupesic S. Ultrasound imaging in human reproduction: What is new?//Advances in fertility and reproductive medicine.-№ 4, Elsevier, 2008.-P.-393-400.
9. Licciardi F.L., Kwiatkowski A., Noyes N.L. et al. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study//FertilSteril.-2009.-Vol.71.-P.614-618.