

# Поиск ранних ультразвуковых маркеров осложненного течения и неблагоприятного исхода беременности, наступившей после вспомогательных репродуктивных технологий

Ю.М. Трапезникова, заоч. аспирант, врач акушер-гинеколог  
Т.Е. Бызова, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии  
Н.В. Башмакова, заслуженный врач РФ, д.м.н., проф., зам. директора по КНИР  
ФГУ НИИ ОММ Росмедтехнологий, г. Екатеринбург

## Justifying the use of ultrasound monitoring of early pregnancy after art

Y.U.M. Trapeznikova, N.V. Bashmakova, M.D., prof., T.E. Bizova

### Резюме

Вследствие наличия многих отличительных особенностей течения беременности, наступившей после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), остается актуальной проблема поиска ранних маркеров ее осложненного течения и неблагоприятного исхода. Одним из наиболее перспективных методов является ультразвуковое исследование. Проведено проспективное исследование течения одноплодной беременности 22 пациенток после ВРТ, составивших основную группу, и 13 пациенток со спонтанно наступившей одноплодной беременностью, составивших контрольную группу, включающее динамическое ультразвуковое исследование с измерением объемов формирующейся плаценты и полости плодного яйца, а также индекса резистентности маточных артерий. Выявлено изменение данных параметров у пациенток основной группы с последующим самопроизвольным прерыванием беременности. Изменение внутриматочных объемов у пациенток после ВРТ с развившейся впоследствии плацентарной недостаточностью достоверно не доказано и находится в стадии изучения. **Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, объемы хориона и плодного яйца, доплерометрия, индекс резистентности маточных артерий.

### Resume

Due to the fact that pregnancies conceived with the help of assisted reproductive technologies (ART) differ in many aspects from natural pregnancies, the problem of establishing early markers of possible complications and adverse outcomes in such pregnancies remains vital. In this respect, ultrasound scanning is one of the most potentially successful methods. A prospective study of the course of 22 singleton pregnancies in patients who had undergone ART (main group) and of 13 patients with spontaneously conceived singleton pregnancies (control group) has been carried out in which dynamic ultrasound scanning measuring volumes of the forming placenta and the uterus cavity was conducted. It has been found that patients from the main group who suffered subsequent spontaneous miscarriage had changes in the above parameters. The change in the intrauterine volumes in patients who had undergone ART and subsequently developed placental insufficiency has not yet been sufficiently proven and is currently studied. **Key words:** Assisted reproductive technologies, volumes of chorion and gestational sac, Doppler examination, resistance index of uterine arteries.

### Введение

Беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), имеет множество предпосылок к неблагоприятному течению как вследствие исходныхотягощающих факторов акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, так и приносимых в процессе выполнения самой технологической процедуры; она исходно закладывается в условиях, резко отличных от спонтанной беременности, и нуждается в обязательной медикаментозной поддержке. Многие параметры ее течения выходят за рамки физиологических даже при нормальном ее развитии и последующем

благополучном исходе, что создаст определенные трудности в диагностике и лечении в связи с отсутствием достоверных объективных критериев оценки [1,2].

В современных условиях интерес к процессам, определяющим течение ранней беременности, нашел свое выражение в детальном изучении объемов плодного яйца, амниотической полости, хориона, темпов их роста и соотношения в разные сроки гестации с целью определить их прогностическую роль для исхода беременности. Широко изучается также значение доплерометрии маточных артерий в ранних сроках беременности как метода функциональной оценки развивающейся плаценты [3,4].

В русле данной тенденции проведения структурно-функциональных параллелей представляется интересным поиск соответствия динамики роста объемов плаценты, формирующейся в условиях постоянной гормо-

Ответственный за ведение переписки -  
Башмакова Надежда Васильевна,  
г. Екатеринбург, ул. Луначарского, 57, кв. 50  
отт@k66.ru

нальной нагрузки, и полости плодного яйца, а также показателей сосудистой резистентности маточных артерий клиническим особенностям течения беременности и ее исходу.

Цель - оценить характер изменения объемов хориона/плаценты, полости плодного яйца и индекса резистентности маточных артерий (Ri) в течение периода плацентации, степень его соответствия клиническому течению и прогностическую роль для исхода беременности, наступившей в результате применения ВРТ.

## Материалы и методы.

Были проанализированы течение и исходы беременности 22 пациенток, вынашивавших одноплодную беременность после применения ВРТ, составивших основную группу, и 13 пациенток со спонтанно наступившей одноплодной беременностью, без существенных отклонений в ее течении, родивших доношенных детей в удовлетворительном состоянии, составивших контрольную группу.

Средний возраст пациенток основной группы составил  $33.91 \pm 1.01$  год. Первые роды предстояли 19 пациенткам (86.36 $\pm$ 7.32%), повторные (вторые) роды – трем пациенткам (13.64 $\pm$ 7.32%). Первородящими были 8 пациенток (36.36 $\pm$ 10.26%), повторнобеременными – 14 пациенток (63.64 $\pm$ 10.26%). В анамнезе повторнобеременных пациенток преобладали медицинские аборт (8 случаев – 36.36%), внематочные беременности (три случая – 13.64%), самопроизвольные прерывания по типу выкидыша (четыре случая – 18.18%), по типу регрессирующей беременности (три случая – 13.64%).

Средний возраст пациенток контрольной группы составил  $27.07 \pm 0.8$  лет. Первородящими были 8 человек (61.54 $\pm$ 13.49%), повторнобеременными первородящими – три человека (23.08 $\pm$ 11.69%), повторнородящими – два человека (15.38 $\pm$ 10.01%). Анамнез повторнобеременных пациенток был отягощен преимущественно за счет медицинских абортов.

Средний «стаж» бесплодия пациенток основной группы составил  $7.88 \pm 0.78$  лет; в 8 случаях (36.36%) оно было первичным, в 14 случаях (63.64%) – вторичным. Преобладающим фактором бесплодия традиционно явился трубный – 11 случаев (50%), реже встречались: эндокринный (три случая – 13.64%), мужской (один случай – 4.55%), сочетанный (7 случаев – 31.82%). Данная попытка ВРТ была первой у 7 женщин (31.82%), повторной – у 15 женщин (68.18%), в анамнезе у последних было от одной до семи попыток ВРТ.

Трем пациенткам (13.64%) выполнена процедура искусственной инсеминации, 19 пациенткам (72.73%) – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), в том числе, в двух случаях – с донацией ооцитов (ДО), в двух случаях – ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ). В процессе выполнения ЭКО в 6 случаях (31.58%) был применен длинный протокол стимуляции, в 13 случаях (68.42%) – короткий протокол. Один эмбрион перенесен в одном случае (5.26%), два эмбриона – в 13 случаях (68.42%), три эмбриона – в трех случаях

(15.79%), четыре эмбриона – в двух случаях (10.53%); в дальнейшем во всех случаях беременность прогрессировала одним плодом. Сутки переноса: третьи – в 7 случаях (36.84%), вторые – в одном случае (5.26%), пятые – в 11 случаях (57.89%). Качество перенесенных эмбрионов было отличным в 9 случаях (47.37%), средним – в 10 случаях (52.63%).

Гормональная поддержка проводилась всем пациенткам, в том числе, утрожестаном – 6 женщинам (27.27%), дюфастоном – двум женщинам (9.09%), утрожестаном и дюфастоном – 9 женщинам (40.90%), утрожестаном, дюфастоном и препаратами эстрогенов – 5 женщинам (22.73%). Продолжительность приема гормональных препаратов была различной: до 12 недель гормональную поддержку получала одна пациентка (4.55%), до 16 недель – три пациентки (13.64%), до 20 недель – подавляющее большинство – 17 пациенток (77.27%); в одном случае беременность регрессировала ранее указанных сроков.

У большинства пациенток (19 человек – 86.36%) отмечалось наличие экстрагенитальных заболеваний. В структуре соматической патологии преобладали заболевания печени и желудочно-кишечного тракта (16 человек – 84.21%), а также отмечались болезни почек и мочевыводящих путей (9 человек – 47.37%), сердечно-сосудистой системы (8 человек – 42.11%), дыхательной системы (одна пациентка – 5.26%), щитовидной железы (четыре пациентки – 21.05%), варикозное расширение вен (две пациентки – 10.53%), ожирение (одна пациентка – 5.26%), остеохондроз позвоночника (две пациентки – 10.53%), микроаденома гипофиза (одна пациентка – 5.26%). В трех случаях (13.64%) соматической патологии найдено не было.

Течение беременности во всех случаях было осложненным. В первом триместре у подавляющего большинства пациенток (20 человек – 90.90%) имели место клинические проявления угрозы выкидыша; при этом у 13 женщин отмечались разной степени выраженности кровянистые выделения (65.0%), у 7 женщин (35%) – болевой синдром. Ранний токсикоз выявлен у трех человек (13.64%). По лабораторным данным, гиперандрогения отмечена у 18 женщин (81.82%), гипотиреоз – у трех женщин (13.64%). Носительством хронической внутриматочной инфекции (уреаплазменной) методом ПЦР-диагностики выявлено у трех женщин (13.64%); однако при бактериологическом исследовании содержимого цервикального канала в 10 случаях (45.45%) обнаружено носительство условно-патогенной флоры в диагностических титрах, в 10 случаях (45.45%) найден нормоценоз влагалища, в двух случаях – кандидоз и уреаплазмоз в невысоких титрах. Отмечена высокая частота носительства цитомегаловирусной инфекции (18 случаев – 81.82%).

Угроза прерывания отмечалась также у большинства пациенток и во втором триместре (20 случаев из 21 беременностей, достигших второго триместра, – 95.24%). В трех случаях диагностирована истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – 14.28%, проведена ее хирургическая коррекция в двух случаях (9.52%), в одном случае хирургическое лечение представлялось бесперспективным в

связи с развернутой клиникой ИЦН и начавшегося выкидыша, в одном случае циркулярный шов на шейку матки наложен в связи с краевым предлежанием плаценты. Биохимический скрининг второго триместра проведен всем пациенткам; в четырех случаях его результаты признаны положительными, кордоцентез проведен в одном случае – аномалий хромосомного набора найдено не было.

Гестоз легкой степени во втором триместре диагностирован у 8 женщин (42.11%), в большинстве случаев (у 7 пациенток) он проявлялся отечным синдромом, в одном случае – преходящей протеинурией; средней и тяжелой степеней тяжести гестоза зарегистрировано не было. Преждевременное созревание плаценты было отмечено у двух пациенток (10.53%), в одном случае оно сопровождалось задержкой внутриутробного развития плода (ЗВРП), в одном случае – нарушением маточно-плацентарного кровотока IA степени.

Течение беременности в третьем триместре осложнилось гестозом легкой степени в 16 случаях (84.21%), в клинике которого преобладал отечный синдром (14 случаев – 73.68%), и в одном случае (5.26%) - гестозом тяжелой степени, послужившим показанием к родоразрешению в сроке 29 недель. Преждевременное созревание плаценты отмечалось в четырех случаях (21.05%), маловодие – в трех случаях (15.79%), задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) I и II степени – в 6 случаях (31.58%), нарушение маточно-плацентарного кровотока II степени - в одном случае (5.26%) и III степени - в одном случае (5.26%).

Рождением живых детей закончились 19 беременностей основной группы. Одна беременность регресси-

ровала в сроке 10-11 недель, одна закончилась самопроизвольным выкидышем в сроке 15-16 недель после предшествовавшего длительного рецидивирующего кровотока, одна - самопроизвольным выкидышем в сроке 19-20 недель на фоне развившейся ИЦН.

Преждевременными родами в сроках 29-36 недель закончились четыре беременности (21.05%), все роды были оперативными, показанием к операции кесарева сечения послужили в двух случаях субкомпенсированная плацентарная недостаточность, в одном случае – гестоз тяжелой степени, в одном случае – преждевременное излитие околоплодных вод при отсутствии готовности родовых путей. Средний вес недоношенных новорожденных составил 1972.±359 г, средняя длина тела – 43.5±2.3 см.

В сроке доношенной беременности родили детей 15 пациенток. Операция кесарева сечения выполнена в 11 случаях (73.33%), роды через естественные родовые пути прошли в четырех случаях (26.67%). Показанием к операции кесарева сечения служило чаще всего отсутствие готовности родовых путей при предшествовавших беременности длительном бесплодии и неоднократных безуспешных попытках ВРТ. Средняя масса доношенных новорожденных составила 3250±118 г, средняя длина тела – 50.5±0.5 см.

### Результаты и их обсуждение

Измерение объемов хориона/плаценты, полости плодного яйца, индекса резистентности в правой и левой маточных артериях проводилось в процессе выполнения ультразвукового исследования с 7-8 недель до 16-17 недель 3-4-кратно у каждой женщины с интервалом 2-3 недели. Результаты измерений приведены в таблицах.

Таблица 1.

Результаты измерени объемов хориона и полости плодного яйца у пациенток основной группы (n=22) и контрольной группы (n=13).

Срок беременности, нед.	Объем хориона, см <sup>3</sup>		Объем плодного яйца/амниона, см <sup>3</sup>	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
7	6.15±1.89	3.02±0.31	28.32±7.7	22.15±6.80
8	3.91±2.15	3.04±0.24	53.88±26.69	19.97±3.61
9	15.37±3.10	5.55±2.22	111.61±22.35	34.43±4.03
10	11.98±3.70	6.15±1.47	85.73±16.01	49.42±14.19
11	15.88±3.87	9.74±1.66	93.14±18.22	68.61±14.04
12	34.82±2.56*	12.65±1.63	231.80±30.90	141.76±32.67
13	38.17±5.25	15.58±4.58	258.85±85.32	148.52±21.12
14	65.14±25.28*	29.10±8.68	459.89±180.27*	162.17±22.88
15	42.58±6.38	28.47±3.64	227.48±63.87	166.84±23.61
16	93.54±27.49*	24.44±3.28	465.38±80.88*	193.94±33.36
17	60.18±13.56	34.73±3.96	451.10±46.51	268.88±35.88
18	75.87±18.11*	32.94±1.76	392.19±110.63	269.28±35.69

\*p<0.05

Таблица 2.

Показатели кровотока в правой маточной артерии у пациенток основной группы (n=22) и контрольной группы (n=13).

Срок беременности, нед.	Основная группа		Контрольная группа	
	S/D	R <sub>i</sub>	S/D	R <sub>i</sub>
7	4.24±0.87	0.68±0.05	7.94±0.24	0.88±0.00
8	7.80±0.11	0.87±0.01*	5.22±0.82	0.80±0.03
9	3.65±0.47	0.67±0.04	7.8±0.82	0.87±0.03
10	4.68±0.65	0.72±0.03	3.72±0.76	0.68±0.06
11	3.76±0.65	0.69±0.06	6.40±0.76	0.84±0.02
12	3.80±0.56	0.71±0.04	4.41±1.76	0.67±0.13
13	5.02±0.77	0.76±0.03	5.02±0.77	0.76±0.03
14	3.41±0.23	0.69±0.02	4.01±0.94	0.70±0.05
15	3.65±0.60	0.67±0.04	5.09±0.96	0.77±0.05
16	2.40±0.24	0.55±0.03	2.52±0.03	0.59±0.03
17	2.41±0.19	0.57±0.03	2.41±0.22	0.57±0.04
18	3.12±0.26	2.02±0.04	2.01±0.12	0.50±0.03

\* p<0.05, \*\* p<0.01

Таблица 3.

Показатели кровотока в левой маточной артерии у пациенток основной группы (n=22) и контрольной группы (n=13).

Срок беременности, нед.	Основная группа		Контрольная группа	
	S/D	R <sub>i</sub>	S/D	R <sub>i</sub>
7	5.05±0.77	0.75±0.04	7.23±0.77	0.86±0.01
8	5.23±0.33	0.80±0.02	7.08±1.75	0.84±0.04
9	3.52±0.62	0.65±0.04	6.72±1.76	0.8±0.04
10	4.16±0.36	0.73±0.03**	5.84±1.43	0.78±0.05
11	4.02±0.38	0.74±0.02	6.17±1.77	0.77±0.09
12	3.11±0.50	0.64±0.05*	6.9±1.41	0.85±0.03
13	3.97±0.59	0.71±0.04	3.97±0.59	0.71±0.04
14	3.97±0.35	0.73±0.02	3.85±0.49	0.72±0.04
15	3.28±0.57	0.64±0.04	3.67±0.41	0.69±0.04
16	2.92±0.25	0.62±0.03	2.87±0.19	0.64±0.02
17	2.18±0.09	0.52±0.02**	3.01±0.33	0.65±0.04
18	3.15±0.17	0.56±0.05	2.56±0.24	0.60±0.04

\* p<0.05, \*\* p<0.01

При анализе динамики роста объемов хориона и плодного яйца прослеживается их постепенное увеличение соответственно срока беременности, при этом отмечается некоторая неравномерность роста: «скачок» в 14 и 16 недель, более выраженный при беременности, наступившей в результате применения ВРТ.

В целом, величины объемов хориона и плодного яйца при беременности после ВРТ превышают таковые при спонтанной беременности в соответствующие сроки, при этом преобладает увеличение толщины хориона (что

может быть в определенной мере обусловлено гипертонусом матки – проявлением угрозы выкидыша).

Можно сделать некоторые заключения по результатам отдельных измерений в случаях неблагоприятных исходов беременности. В частности, в двух случаях самопроизвольных выкидышей в поздних сроках отмечалось снижение объемов полости матки по сравнению как с основной группой, так и группой контроля. Были найдены значения: 210.90 см<sup>3</sup> в сроке 18 недель в одном случае; 76.44 см<sup>3</sup> в сроке 15 недель в другом случае. Снижение величин объемов полости матки

связано, по-видимому, с выраженностью угрозы выкидыша, наличие которой подтверждалось в данных случаях и яркой клинической картиной, и визуализацией локального гипертонуса матки и межблочечной гематомы на ультразвуковом исследовании, и исходом беременности.

Значительные отклонения размеров внутриматочных объемов были обнаружены у пациентки, беременность которой регрессировала в сроке 10-11 недель. Отмечалось снижение объема хориона как в сроке 7-8 недель (3.7 см<sup>3</sup>), так и в сроке 10-11 недель (3.28 см<sup>3</sup>), в котором зарегистрирована регрессирующая беременность. В сроке 7-8 недель у данной пациентки отмечалось также уменьшение объема полости матки (16.14 см<sup>3</sup>). Найденные изменения свидетельствуют о сопряженности происходящих патологических изменений и данных ультразвукового исследования, позволяющей в данном случае прогнозировать неблагоприятный исход беременности до появления клинической картины. Характерно, что у данной пациентки отмечалось также снижение уровня эстрадиола: неясное в 7-8 недель (512 пг/мл) и отчетливое в 10-11 недель (363 пг/мл) – что относит данный случай к наиболее плохо поддающимся коррекции, требующим массивной и длительной сохраняющей терапии и прогностически сомнительным для вынашивания [5].

Особого интереса заслуживают случаи с развившейся в последующем плацентарной недостаточностью. В одном из них (с наиболее рано сформировавшимся нарушением маточно-плацентарного кровотока и тяжелым гестозом, явившимся показанием к родоразрешению в сроке 29 недель) отмечается снижение объемов хориона в сроках 13-14 недель (15.99 см<sup>3</sup>) и 15-16 недель (27.69 см<sup>3</sup>), а также объема полости матки в 10-11 недель (55.81 см<sup>3</sup>), что, возможно, свидетельствовало о неадекватном развитии плаценты и выраженности угрозы выкидыша; однако данное соответствие не подтверждается на примере других пациенток с субкомпенсированной плацентарной недостаточностью.

При анализе динамики индекса резистентности в маточных артериях на протяжении периода плацентации выявлено, что происходит его постепенное снижение у па-

циенток основной и контрольной групп, при этом его значения ниже в группе пациенток после ВРТ в сравнении с группой спонтанно беременных в соответствующие сроки. Отмечается некоторый подъем указанного показателя в сроке 8 недель в группе беременных после ВРТ, что совпадает с данными литературы о повышении сосудистой резистентности маточных артерий в период 7-8 недель, соответствующим пику первой волны инвазии трофобласта и являющимся своеобразным «ответом» на него [6].

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. При беременности происходит прогрессивное увеличение как объема хориона/плаценты, так и объема полости плодного яйца; при этом объемы хориона и полости после применения ВРТ значительно превышают соответствующие объемы при спонтанной беременности в одни и те же сроки.

2. Наиболее значимое увеличение объемов хориона/плаценты и полости плодного яйца происходит в сроках 14 и 16 недель (особенно выраженное при беременности после ВРТ), что хронологически соответствует интенсивному росту плода и околоплодных структур в начале второго триместра беременности.

3. При регрессирующей впоследствии беременности наблюдается выраженное уменьшение объемов хориона и плодного яйца как по сравнению с прогрессирующей беременностью после ВРТ, так и по сравнению со спонтанной беременностью.

4. Кровоток в маточных артериях при беременности после применения ВРТ отличается более низким уровнем резистентности по сравнению со спонтанной беременностью, при этом отмечается некоторое повышение резистентности кровотока в сроке 8 недель, соответствующего по временной периодизации пику первой волны инвазии трофобласта.

5. Не выявлено отчетливой корреляции между динамикой роста объема хориона и его полости, а также изменением резистентности маточных сосудов с развитием отсроченных осложнений беременности (ЗВРП) и поздним ее прерыванием.■

## Литература:

1. Бесплодный брак; Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 616 с.
2. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия; Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М.: МИА, 2004. – 782 с.
3. Духина Т.А. Ультразвуковая доплерометрия в динамике первого триместра беременности: Автореф. дисс. канд. мед. наук – 2001. – 24с.
4. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности; Под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. – М.: МИА, 2004. – 393 с.
5. Саидова Р.А., Семенова Ю.И., Тропынина Е.В. Клинические возможности применения дюфастона при лечении эндокринных форм невынашивания беременности. – Проблемы репродукции. – 2004. - № 5. – С. 53-58.
6. Радзинский В.Е., Дмитриева В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.