

Особливості взаємозв'язку між методиками допоміжних репродуктивних технологій і перинатальними наслідками розродження

О. А. Щедров^{1,2}

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: оцінити перинатальні наслідки розродження у жінок із різними методиками допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети проведено закрите проспективне порівняльне дослідження, до якого увійшли 365 вагітних після допоміжних репродуктивних технологій (екстракорпоральне запліднення / інтраплазматична ін'єкція сперматозоїдів в ооцит / криоконсервовані ембріони: з них 107 пацієнток із багатопліддям (група 1В). До групи порівняння увійшли 394 жінки зі спонтанною вагітністю, з них 92 – з багатопліддям (група 2В). Критеріями включення пацієнток в дослідження були підтверджена за допомогою ультразвукового методу: маткова вагітність, що настала природно або після застосування допоміжних репродуктивних технологій, наявність у породжувальниці в I триместрі вагітності не більше двох ембріонів.

Критеріями виключення були наявність важкої екстрагенітальної патології, гострі інфекційні захворювання, загострення гінекологічних захворювань під час вагітності, гострі інфекційні і запальні захворювання під час вагітності. До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, інструментальні, лабораторні та статистичні методи.

Результати. Аналіз перебігу і результатів вагітності не виявив статистично достовірних відмінностей при різному способі досягнення вагітності (індукована або мимовільна). Проведений аналіз продемонстрував, що частота загрозливого переривання вагітності відзначена в контрольній групі в 16,4%, при індукованій вагітності – в 17,9% ($p > 0,05$). Гестаційний діабет зустрічався частіше при індукованій вагітності, проте відмінності не були достовірними (2,9% і 1,3%; $p > 0,05$). Також не було відзначено статистично значущих відмінностей у частоті виявлення анемії вагітних, активації хронічних вірусних інфекцій. Серед ускладнень вагітності лише артеріальна гіпертензія, що індукується вагітністю, декілька частіше

зустрічалася в контрольній групі (3,7% і 2,9%; $p > 0,05$). Частота плацентарної дисфункції по групах також не відрізнялася (15% і 15,1%).

Середній термін розродження становив $38,1 \pm 1,3$ тиж при індукованій одноплідній вагітності і $38,3 \pm 2,3$ тиж при природній вагітності ($p > 0,05$). Усі діти народилися в задовільному стані, частота оцінки по Апгар менше 8 балів (6–7 балів) по групах не відрізнялася (1,3% і 1,5%). Усі діти виписані додому в задовільному стані на 5–8-ту добу.

Висновки. При виключенні чинників ризику: багатопліддя, вік старше 35 років, індекс маси тіла більше 25, нейроендокринна патологія, імунні порушення, артеріальна гіпертензія, захворювання нирок, міома матки, безпліддя (за винятком трубно-перитонеального і чоловічого), несприятливий перебіг / наслідок попередніх вагітностей (звичне невиношування) і ускладнення допоміжних репродуктивних технологій (синдром гіперстимуляції яєчників) статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей в перебігу і результатах вагітності при різному способі її досягнення.

Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: перинатальні наслідки розродження, допоміжні репродуктивні технології, взаємозв'язок.

Впровадження методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) сприяло значному збільшенню частки індукованої вагітності, тобто вагітності, що настала в результаті вживання різних медикаментозних стимуляторів (індукторів) овуляції. У дослідників завжди виникало питання щодо безпечності застосування методів для здоров'я матері і майбутнього потомства. Необхідно пам'ятати, що настання вагітності в програмах ДРТ є лише першим етапом, після якого не менш важливими є завдання виношування вагітності і народження здорової дитини [1, 2]. Враховуючи особливості контингенту жінок, що завагітніли з використанням ДРТ, важливе значення набуває вивчення перебігу вагітностей і результатів пологів у цієї категорії пацієнток [3, 4].

Відомо, що перебіг індукованої вагітності характеризується більшою частотою акушерських ускладнень порівняно з мимовільною. Встановлено, що особливо несприятливо перебігають перші тижні індукованої вагітності. Близько 25% репродуктивних втрат доводиться саме на цей період [5, 6]. Одним із ускладнень індукованої вагітності, що найчастіше зустрічаються, є загроза її переривання, частота якої може досягати 50% [7, 8]. За даними низки авторів [9, 10], надалі у цих жінок розвивається плацентарна дисфункція (ПД), що призводить до затримки росту плода (ЗРП). Починаючи з II триместра, збільшується число ускладнень у жінок із багатоплідною вагітністю. Так, частота мимовільних викиднів зростає в 1,5 раза, прееклампсії, артеріальної гіпертензії, індукованої вагітності, гестаційного діабету – у 2 рази, передчасного відшарування нормальнорозташованої плаценти – у 3 рази, передлежання плаценти – в 1,8 раза, передчасного вилиття навколоплідних вод – у 4 рази [2–7].

Водночас мало вивчено питання взаємозв'язку між методиками ДРТ і перинатальними результатами розродження, що, на нашу думку, допоможе удосконалити діагностичні та лікувально-профілактичні алгоритми.

Мета дослідження: оцінити перинатальні наслідки розродження у жінок із різними методиками ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети проведено закрите проспективне порівняльне дослідження, до якого увійшли 365 вагітних після ДРТ (екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) / інтраплазматична ін'єкція сперматозоїдів в ооцит (ІКСІ)/ криоконсервовані ембріони (РЕ): з них 107 пацієнток з багатопліддям (група 1В).

До групи порівняння увійшли 394 жінки із спонтанною вагітністю, з них 92 – з багатопліддям (група 2В).

Критерії включення у дослідження:

- підтверджена за допомогою ультразвукового методу маткова вагітність, що настала природно або після застосування ДРТ,
- наявність у порожнині матки в І триместрі вагітності не більше 2 ембріонів.

Критерії виключення:

- наявність важкої екстрагенітальної патології,
- гострі інфекційні захворювання,
- загострення гінекологічних захворювань під час вагітності,
- гострі інфекційні і запальні захворювання під час вагітності.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, інструментальні, лабораторні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усього народилося 346 дітей у групі індукованої вагітності (з них 134 в групі багатоплідної вагітності) і 415 живих дітей у групі мимовільної вагітності (з них 142 у групі багатоплідної вагітності).

Середня маса новонароджених у групі одноплідної індукованої вагітності становила $3069,1 \pm 556,2$ г (у групі контролю – 3271 ± 542 г), у групі багатоплідної індукованої вагітності – $2403,7 \pm 497,5$ г (у групі контролю – $2336,3 \pm 344,8$ г).

Під час аналізу перинатальних результатів при багатоплідній вагітності залежно від типу плацентації зазначено, що найбільш сприятливі результати були зафіксовані при дихоріальному типі плацентації незалежно від способу досягнення вагітності.

Аналіз перинатальних результатів залежно від способу досягнення вагітності (ЕКЗ/ІКСІ/РЕ) продемонстрував, що при перенесенні криоембріонів середня маса новонароджених була декілька вище, ніж при перенесенні нативних ембріонів як у групі одноплідної вагітності (3305 ± 572 г проти 3227 ± 592 г і 3129 ± 582 г після РЕ, ЕКЗ і ІКСІ відповідно), так і при багатоплідді (2507 ± 365 г проти 2379 ± 642 г і 2394 ± 542 г після РЕ, ЕКЗ і ІКСІ), що ймовірно обумовлено меншою частотою народження дітей з низькою масою тіла (менше 2500 г) і екстремально низькою масою тіла (менше 1500 г), що зі свого боку пояснює дещо меншу частоту госпіталізації новонароджених у відділення реанімації.

Згідно з даними зарубіжних авторів, частота народження дітей з низькою масою тіла при одноплідній індукованій вагітності коливається в межах 1,6–16,3% [3, 7].

Аналіз стану новонароджених засвідчив, що при індукованій одноплідній вагітності наступні патологічні стани зустрічаються частіше, ніж при мимовільній вагітності:

- асфіксія при народженні (4,7% проти 1,1%; $p < 0,05$),
- неонатальна жовтяниця (31,6% проти 18,6%; $p < 0,05$),
- внутрішньошлункові крововиливи (ВШК) (3,3% проти 0,73%; $p < 0,05$).

При багатоплідді після ДРТ у новонароджених також частіше реєструвалися асфіксія при народженні, неонатальна жовтяниця, РДС, ВШК, проте статистично достовірних відмінностей не виявлено. Розладами, що найчастіше зустрічаються, у цій групі дітей були затримка внутрішньоутробного розвитку (29,3%), асфіксія при народженні (90,5%), неврологічні зміни (53,6%) [4, 8].

Згідно з дослідженням інших авторів [5, 9], церебральні порушення в неонатальному періоді у дітей після ЕКЗ діагностуються часто (53,7%), але велика їх частина носить транзиторний характер і спостерігаються протягом першого тижня життя у вигляді синдрому гіперзбудливості або синдрому пригнічення функцій ЦНС.

Згідно з даними літератури, частота природжених і спадкових захворювань у новонароджених, таких, що народилися після застосування ДРТ, відповідає загальнопопуляційним значенням [8, 10]. У цьому дослідженні частота вроджених вад розвитку в новонароджених від індукованої і мимовільної вагітності достовірно не відрізнялася. Так, у групі одноплідної мимовільної вагітності діагностовано два випадки вроджених вад серця (дефект міжшлуночкової перегородки), у групі одноплідної індукованої вагітності – по одному випадку вродженої вади серця (дефект міжшлуночкової перегородки) та атрезії анусу. При багатоплідді виявили по одному випадку атрезії 12-палої кишки і дефекту міжшлуночкової перегородки при мимовільній і індукованій вагітності відповідно.

Під час обстеження новонароджених відзначали наявність малих аномалій розвитку, частота яких між групами достовірно не розрізнялася. На підставі результатів багаточисельних досліджень, присвячених вивченню вад розвитку у новонароджених після ДРТ, можна стверджувати, що сама процедура ЕКЗ не впливає на частоту виникнення вад розвитку, а основними причинами служать стан здоров'я майбутніх батьків, тривалість порушення репродуктивної функції і багатопліддя [4, 7].

Таблиця 1

Характеристика учасниць дослідження

Показник	Одноплідна індукована вагітність, n = 67	Одноплідна мимовільна вагітність, n = 79
Вік пацієнток	29,8 ± 3,9	27,4 ± 4,1
ІМТ	22,4 ± 2,7	21,9 ± 2,4
Відсутність соматичної патології	37 (55,2%)	47 (59,5%)
Тривалість безпліддя	2,3 ± 0,7	-
Фактор безпліддя Чоловічий фактор	33 (49,3%)	-
Трубно-перитонеальний фактор	26 (38,8%)	-
Вагітності в анамнезі	27 (40,3%)	11 (26,8%)
Первородящі	42 (62,7%)	45 (57%)
Частота розродження шляхом кесарева розтину	36 (53,7%)	33 (41,7%)

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Таблиця 2

Аналіз перебігу і результатів вагітності в досліджуваних групах

Показник	Одноплідна індукована вагітність, n = 67	Одноплідна мимовільна вагітність, n = 79
Загроза мимовільного викидня	12 (17,9%)	13 (16,4%)
Мимовільний викидень	7 (10,5%)	8 (10,1%)
Хронічні вірусні інфекції, активація	9 (13,4%)	10 (12,7%)
Артеріальна гіпертензія, індукована вагітністю	2 (2,9%)	3 (3,7%)
Гестаційний діабет	2 (2,9%)	1 (1,3%)
Холестаз	1 (1,5%)	1 (1,3%)
Анемія	21 (31,3%)	23 (29,1%)
Прееклампсія	4 (5,8%)	4 (5%)
Плацентарна дисфункція	10 (15%)	12 (15,1%)
Затримка розвитку плода	8 (11,9%)	10 (12,6%)
Багатоводдя	3 (4,4%)	2 (2,5%)
Маловоддя	2 (2,9%)	3 (3,7%)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	1 (1,5%)	1 (1,3%)
Передчасне вилиття навколоплідних вод	7 (10,5%)	7 (8,8%)
Середній термін розродження, тиж	38,1 ± 1,3	38,3 ± 2,3
Середня маса тіла новонародженого, г	3363 ± 324,7	3271 ± 542,5
Оцінка за шкалою Апгар	8,1 ± 1,8	7,8 ± 2,1
Частота за школою Апгар нижче 8 балів	1 (1,5%)	1 (1,3%)
Передчасні пологи	5 (7,4%)	6 (7,5%)

Для підтвердження клінічної значущості виявлених чинників ризику несприятливого результату індукованої вагітності проведена вибірка в основній і контрольній групах.

Критеріями виключення були багатопліддя, вік старше 35 років індекс маси тіла (ІМТ) більше 25, нейроендокринна патологія, імунні порушення, артеріальна гіпертензія, захворювання нирок, міома матки, безпліддя (за винятком трубно-перитонеального і чоловічого), несприятливий перебіг/наслідок попередніх вагітностей (звичне невиношування) і ускладнення ДРТ (синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ)).

Отже, для аналізу було відібрано 67 пацієнток з одноплідною вагітністю після ДРТ і 79 пацієнток – з мимовільною одноплідною вагітністю (табл. 1).

За відсутності важкої екстрагенітальної патології, що обтяжує перебіг вагітнос-

ті, у пацієнток обох груп спостерігалися такі соматичні захворювання:

- патологія / захворювання щитоподібної залози (еутиреоїдний зоб) – 16,4 і 11,4% відповідно,
- вегетосудинна дистонія – 16,4 і 10,1%,
- пролапс мітрального клапана 1-го ступеня без порушення кровообігу – 11,9% і 6,3%,
- хронічний гастрит – 15% і 12,7%.

У 4,5% спостережень у пацієнток з індукованою вагітністю в анамнезі відзначені невдалі спроби ДРТ. У структурі гінекологічних захворювань спостерігався зовнішній генітальний ендометріоз 1–2 ст. (5,9% і 3,7%), патологія шийки матки (ектопія) (19,4% і 22,3%).

Аналіз перебігу і результатів вагітності не виявив статистично достовірних відмінностей при різному способі досягнення вагітності (індукована або мимовільна).

Проведений аналіз продемонстрував, що частота загрозливого переривання вагітності відзначена в контрольній групі у 16,4%, при індукованій вагітності – в 17,9% ($p > 0,05$). Гестаційний діабет зустрічався частіше при індукованій вагітності, проте відмінності не були достовірними (2,9% і 1,3%; $p > 0,05$). Також не було відзначено статистично значущих відмінностей у частоті виявлення анемії вагітних, активації хронічних вірусних інфекцій (табл. 2).

Серед ускладнень вагітності лише артеріальна гіпертензія, що індукується вагітністю, дещо частіше зустрічалася в контрольній групі (3,7% і 2,9%; $p > 0,05$). Частота ПД по групах також не розрізнялася (15% і 15,1%). Середній термін розродження становив $38,1 \pm 1,3$ тиж при індукованій одноплідній вагітності і $38,3 \pm 2,3$ тиж при мимовільній вагітності ($p > 0,05$).

Усі діти народилися в задовільному стані, частота оцінки за шкалою Апгар становила менше 8 балів (6–7 балів), по групах не розрізнялася (1,3% і 1,5%). Усі діти виписані додому в задовільному стані на 5–8-му добу.

ВИСНОВКИ

Отже, при виключенні чинників ризику (багатопліддя, вік старше 35 років, ІМТ більше 25, нейроендокринна патологія, імунні порушення, артеріальна гіпертензія, захворювання нирок, міома матки, безпліддя (за винятком трубно-перитонеального і чоловічого), несприятливий перебіг / наслідок попередніх вагітностей (звичне невиношування) і ускладнення ДРТ (СГЯ)) статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей в перебігу і результатах вагітності при різному способі її досягнення.

Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок після застосування ДРТ.

Features of intercommunication are between the methods of assisted reproductive technologies and perinatal consequences of delivery O. A. Shchedrov

The objective: to estimate the perinatal consequences of delivery for women with the different methods of assisted reproductive technologies.

Materials and methods. For the decision of the put purpose the closed prospective comparative research to which entered 365 pregnant is conducted, after assisted reproductive technologies

(in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection / cryopreserved embryos: from them 107 patients are with multiple pregnancy (group of 1B). The group of comparison was made by 394 women with spontaneous pregnancy, from them 92 – with multiple pregnancy (group of 2B).

The criteria of including of patients in research were the uterogestation which came involuntary or after assisted reproductive technologies confirmed by an ultrasonic method, presence in the cavity of uterus in a 1 trimester of pregnancy not more than 2 embryos.

The criteria of exception were a presence of heavy extragenital pathology, acute infectious diseases, intensifying of gynaecological diseases during pregnancy, acute infectious and inflammatory diseases during pregnancy.

To the complex of the conducted researches were included clinical instrumental, laboratory and statistical methods.

Results. The analysis of motion and results of pregnancy did not find out statistically reliable differences at the different method of achievement of pregnancy (induced or involuntary). The conducted analysis rotined that frequency of the threatening breaking of pregnancy is marked in a control group in 16,4%, at the induced pregnancy – in 17,9% ($p > 0,05$). Gestational diabetes met more frequent at the induced pregnancy, however much differences were reliable (2,9% and 1,3%, $p > 0,05$). Also it was not marked statistically meaningful differences in frequency of exposure of anaemia of pregnant, activating of chronic viral infections. Among complications of pregnancy only arterial hypertension which is induced by pregnancy, a few more frequent met in a control group (3,7% and 2,9%; $p > 0,05$). Frequency of placenta dysfunction on groups did not differentiate also (15% and 15,1%).

The middle term of delivery made $38,1 \pm 1,3$ weeks at the induced singleton pregnancy and $38,3 \pm 2,3$ weeks at involuntary pregnancy ($p > 0,05$). All the children gave birth in the satisfactory state, frequency of estimation for Apgar less than 8 points (6–7 points) on groups did not differentiate (1,3% and 1,5%). To put all written home in the satisfactory state on 5–8 days.

Conclusions. At the exception of risk factors (multiple pregnancy, age more senior 35 years, body mass index more than 25, neuroendocrine pathology, immune violations, arterial hypertension, kidney disease, uterine fibroids, infertility (except for pipe peritoneal and masculine), unfavorable motion / investigation of previous pregnancies (usual miscarriage) complication of assisted reproductive technologies (syndrome of overstimulation of ovaries) a statistical analysis did not find out reliable differences in motion and results of pregnancy at the different method of its achievement.

The got results must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women after assisted reproductive technologies.

Keywords: *perinatal consequences of delivery, assisted reproductive technologies, intercommunication.*

Відомості про автора

Щедров Андрій Олександрович – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

ORCID: 0000-0002-1737-9171; e-mail: retyash@email.ua

Information about the author

Shchedrov Andrey O. – Karazin Kharkiv national university

ORCID: 0000-0002-1737-9171; e-mail: retyash@email.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Doubilet, P.M. Editor Diagnostic Criteria for Nonviable Pregnancy Early in the First Trimester For the Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy / P.M. Doubilet et al. // NEJM. – 2019. – Vol. 369. – P. 1443.

2. Gomez-Lopez, N. Interleukin-6 controls uterine Th9 cells and CD8+ T regulatory cells to accelerate parturition in mice / N. Gomez-Lopez, D.M. Olson, S.A. Robertson // *Immunol. Cell. Biol.* – 2021. – 321p.
3. La Marca, A. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in vitro fertilization / A. La Marca, G. Sighinolfi, C. Argento et al. // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 99 (4). – P. 970–8.
4. Lin, Y. Reproducibility and clinical significance of pre-ovulatory serum progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration in infertile women undergoing repeated in vitro fertilization cycles / Y. Lin, K. Lan, F. Huang et al. // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2021. – № 13 (1). – P. 125–32.
5. Maconochie, N. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK- population-based case-control study / N. Maconochie, P. Doyle, S. Prior et al. // *BJOG.* – 2022. – Vol. 114 (2). – P. 170–86.
6. Merz, E. *Ultrasound in obstetrics and gynecology. Vol. 2. Gynecology* / E. Merz; contributors by F. Bahlmann et al. – 2 ed., rev. and upd. – Stuttgart; New York: Thieme, 2022. – P. 300–7.
7. Requena, A. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study / A. Requena, M. Cruz, E. Bosch et al. // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2024. – № 12 (1). – P. 69.
8. Robinson, L. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and metaanalysis / L. Robinson, I.D. Gallos, S.J. Conner et al. // *Hum Reprod.* – 2022. – № 27 (10). – Pp. 2908–17.
9. Sauer, M.V. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health / M.V. Sauer // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 103 (5). – P. 1136–43.
10. Serafini, P. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments / P. Serafini, J. Batzofin, J. Nelson et al. // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 62. – P. 815–22.