

На правах рукописи



АЛГАЗИНА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ

3.1.4 – акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Омск 2024 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Баринов Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии

Рудакова Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр», научный консультант отделения вспомогательных репродуктивных технологий

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

Защита состоится «22» апреля 2024 года в «10:00» часов на заседании диссертационного совета 21.02.048.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12 С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России и на сайте <https://omsk-osma.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., доцент

Тирская Юлия Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день население Российской Федерации (РФ) продолжает уменьшаться как за счёт высокой смертности, так и за счёт низкой рождаемости (Радзинский В.Е., 2020; Савельева Г.М., 2020).

Одной из основных причин снижения рождаемости является неудовлетворительное состояние репродуктивного здоровья населения (Савельева Г.М. и др., 2018; Серов В.Н. и др., 2021). Проблема зачатия затрагивает как мужчин, так и женщин (Чалый М.Е., 2019; Рогозин Д.С., 2023; Хадарцева, К.А., 2023). Показатель бесплодных браков колеблется от 17,2% до 24,0% в различных регионах РФ, при том что критическим показателем, по данным ВОЗ, для демографической ситуации в стране считается показатель в 15,0% (Савельева Г.М. и др., 2018; Серов В.Н. и др., 2021). Поэтому проблема лечения бесплодия имеет особую актуальность.

Ведущей причиной бесплодного брака является эндокринное бесплодие, генез которого связан с нарушением овуляции. Эндокринный фактор в структуре женского бесплодия составляет от 4,0 до 40,0%. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – наиболее частая патология среди эндокринного бесплодия у женщин (50,0–70,0%) (Collee J. et al., 2021; Zehravi M. et al., 2021; Востриков В.В., 2023; Хадарцева К.А., 2023).

Проблема эндокринного бесплодия имеет огромную медико–социальную значимость. На сегодняшний день особую актуальность в лечении бесплодия приобрело применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). К настоящему времени в мире более 12 миллионов детей родились благодаря применению ВРТ (Faddy M. J., 2018; Berntsen S., 2019; Cheung N. K., 2019; Thurston L., 2019).

В рамках решения проблемы эндокринного бесплодия важно не только наступление беременности, но и рождение здорового ребенка. В последние десятилетия проводится большое количество исследований, посвященных

изучению особенностей течения, исходов беременности, наступившей в результате применения ВРТ, и родов (Шелаева Е. В., 2018; Sunderam S. et al., 2018; Rahu K. et al., 2019; Кузьмин В. Н. и др., 2020; Рудакова Е.Б. и др., 2020).

Беременности после ВРТ относят к группе высокого риска по развитию гестационных осложнений, таких как: угроза прерывания беременности (40,0–75,0%), истмико–цервикальная недостаточность (ИЦН) (45,0%), плацентарная недостаточность (19,0–70,0%), преэклампсия (54,0–65,0%), акушерские кровотечения (35,0%), гестационный сахарный диабет (27,0–35,0%), преждевременные роды (16,0–25,0%) (Zhang B., et al., 2018; Тимофеева М. Ю. и др., 2019; Яковлева О. В. и др., 2020). Преждевременным родам (ПР) в 68,0% случаев предшествует состояние угрозы прерывания беременности, зачастую сопровождающееся ИЦН (Астраханцева М. М., 2018; Садова Л.И. и др., 2020; Premru–Srsen T. et al., 2021).

Единых рекомендаций по ведению беременных после ВРТ с эндокринным бесплодием и по профилактике развития гестационных осложнений на данном этапе не существует, поэтому обозначенная проблема представляется особо актуальной.

Степень разработанности темы исследования

Преждевременные роды – одна из наиболее сложных проблем современного акушерства. Частота ПР в 184 странах, по данным ВОЗ, составляет от 5,0 до 18,0% и за 10 лет снизилась только на 0,5%, даже несмотря на использование всех современных диагностических и лечебных методов в странах с наиболее высоким материальным достатком (Di Renzo G. C. et al., 2017; Ходжаева З. С. и др., 2018; Курочка Е. И. и др., 2019; Белоусова В. С. и др., 2020). Основной причиной развития преждевременных родов у беременных после ВРТ признана истмико–цервикальная недостаточность. Во втором триместре беременности ИЦН является причиной невынашивания беременности в 40,0% случаев. После применения методов ВРТ частота ИЦН возрастает в 1,65 раз (Вильданова А. Ф., 2019; Садова Л. И. и др., 2020; Premru–Srsen T. et al., 2021). Мировое акушерско–гинекологическое сообщество обеспокоено увеличением частоты ПР на фоне более частого

применения методов ВРТ в целях наступления беременности (Saccone G. et al., 2019).

Изучение различных источников литературы показало, что в настоящее время в развитых странах мира накоплен опыт неинвазивной коррекции ИЦН с применением акушерских pessaries. Так, по мнению Gian Carlo Di Renzo (2017 г), бесспорными ее преимуществами являются безопасность, атравматичность, возможность осуществления процедуры в амбулаторных условиях (Di Renzo, G. C. et al., 2017; Баринов, С.В. и др., 2020).

Другим методом снижения частоты ПР, по данным мировой литературы и собственных исследований, является назначение микронизированного прогестерона беременным в группе высокого риска (Беспалова О. Н. и др., 2021; Jing Liu et al., 2021; D'Antonio F. et al., 2021).

Одной из основных задач современного акушерства является разработка эффективных мер профилактики преждевременных родов, материнской и перинатальной заболеваемости и смертности у беременных, в том числе – после ВРТ. В связи с этим интерес представляет оценка эффективности комбинированного подхода к ведению беременных после ВРТ. Изучению данного вопроса посвящено представленное исследование, а именно – применению акушерского pessaria в сочетании с микронизированным прогестероном для пролонгирования беременности, а также вопросу снижения частоты преждевременных родов в группе беременных после ВРТ.

Цель исследования

Улучшить результаты ведения беременных после ВРТ с бесплодием эндокринного генеза на основе применения комплексного подхода к ведению данной группы беременных.

Задачи исследования

1. Оценить особенности течения беременности и исходы родов у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий с эндокринным фактором бесплодия.

2. Изучить изменения лабораторных показателей (ТБГ, ПФР) и ультразвуковых критериев формирования риска преждевременных родов в группе беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия.

3. Оценить роль прогестерона в снижении числа ранних преждевременных родов у беременных после ВРТ с эндокринной формой бесплодия.

4. Разработать и внедрить комплексный подход к ведению беременных после применения ВРТ с эндокринным фактором бесплодия и оценить его эффективность.

Научная новизна

На основании проведенного метода логистической регрессии установлено, что беременность после ВРТ у женщин с эндокринной формой бесплодия относится к группе среднего риска по невынашиванию беременности.

Разработанный и внедренный комплексный подход к ведению беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия на основе изучения прогностических факторов риска, коррекции шейки матки акушерским pessarium и применения микронизированного прогестерона позволяет снизить число ранних преждевременных родов.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основе проведенного исследования дополнены научные знания о механизме гестационных осложнений у беременных после ВРТ. Изучение показателя плацентарного фактора роста, трофобластического бета-1-гликопротеина и значения переднего маточно-цервикального угла позволяет определить риск развития преждевременных родов у беременных после ВРТ.

Применение разработанного комплексного подхода к ведению беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия с применением ультразвуковой

цервикометрии, измерением маточно–цервикального угла и доплерометрической оценкой кровотока в маточных артериях, а также проведением биохимических тестов позволяет снизить число ранних преждевременных родов и прогнозирует риск развития гестационных осложнений, таких как преэклампсия и кровотечения.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленных задач было выполнено исследование в 3 этапа. На I этапе проведено ретроспективное контролируемое исследование, где были определены клиничко–anamнестические особенности беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия, проведена сравнительная оценка исходов беременности и родов в сравнении с беременностью и родами женщин, беременность которых наступила самостоятельно. На II и III этапе выполнено проспективное контролируемое исследование. Оценка течения беременности и исходы родов у женщин с эндокринной формой бесплодия анализировались в зависимости от тактики ведения беременности.

Методом логистической регрессии были определены возможные факторы риска развития ПР, а также проведена классификация выявленных факторов по типу: низкий, средний и высокий риск. Кроме этого, разработаны предикторы развития ПР на основании различных анамнестических параметров у беременных после ВРТ с эндокринной формой бесплодия, и построена математическая модель прогнозирования ПР у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия.

Разработанная математическая модель способствовала дальнейшему исследованию оценки роли прогестерона и применения комплексного подхода в снижении частоты ПР.

Проведенный корреляционный анализ позволил определить пороговые значения биохимических показателей (ТБГ и PlGF) как прогностический критерий возникновения угрозы прерывания беременности и развития преэклампсии у женщин с бесплодием эндокринного генеза.

Положения, выносимые на защиту

1. Беременность и роды у женщин с эндокринным фактором бесплодия после применения ВРТ сопряжены с высоким процентом осложнений, таких как: в 67,5% – угроза прерывания беременности, в 15,0% – преэклампсия, акушерские кровотечения – в 32,5%, преждевременные роды – в 42,5%.

2. У беременных с эндокринной формой бесплодия после ВРТ показатели: трофобластического бета-1-гликопротеина ниже 6457 мг/мл в I триместре и ниже 43254 мг/мл во II триместре, укорочение шейки матки при проведении цервикометрии менее 25 мм, увеличение переднего маточно-цервикального угла, находящееся в пределах от 98° – $100,7^{\circ}$ – являются прогностическими критериями по риску развития ПР. Показатели PlGF в I триместре ниже 19,2 пг/мл и во II триместре ниже 144 пг/мл прогнозируют риск развития преэклампсии.

3. Комплексный подход к ведению беременных после применения ВРТ с эндокринным фактором бесплодия на основе применения микронизированного прогестерона и коррекции шейки матки акушерским пессарием в сравнении с традиционной тактикой позволяет снизить число преждевременных родов в 1,7 раза, ранних преждевременных родов – в 5,3 раза.

Степень достоверности и апробация результатов

Проведение диссертационного исследования одобрено этическим комитетом Омского государственного медицинского университета Минздрава России (выписка из протокола № 107 от 02.10.2018г).

Достоверность результатов исследования подтверждается соблюдением принципов доказательной медицины: репрезентативным объемом выборки, корректным анализом, интерпретацией полученных результатов, адекватным применением статистических методов обработки данных.

Предложенный метод комплексного подхода ведения беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия внедрен в клиническую практику отделения репродуктивной и перинатальной медицины БУЗОО «Областная клиническая больница» г. Омска (главный врач – к.м.н. Полежаев К.Л.); в учебный

процесс кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации» (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Баринов С.В.). Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 4 печатных работах, в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, одна из статей представлена в единой реферативной базе SCOPUS.

Личный вклад автора. В ходе диссертационного исследования автором самостоятельно проведён поиск и анализ современных источников литературы по теме исследования, как отечественных, так и зарубежных, обозначены задачи, требующие решения, сформулирована цель диссертационной работы и разработан дизайн исследования. Ведение беременных после применения ВРТ с эндокринным фактором бесплодия, ультразвуковое исследование беременных, а также введение акушерского пессария в ходе диссертационного исследования выполнялось автором самостоятельно. Проведено клиническое и лабораторное обследование беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия. На основании полученных результатов оформлена единая база данных, которая подверглась статистической обработке, и на основании этого были сформулированы главные положения, выводы и практические рекомендации. Полученные результаты исследования представлены в публикациях и докладах. Диссертационная работа написана и оформлена автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации. Текст диссертации состоит из введения, семи глав, заключения, списка литературы (194 источника), списка иллюстративного материала (31 рисунок и 20 таблиц), всего 151 страница печатного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялась в три этапа с 2011 по 2019 г. (рисунок 1) на базе кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ОмГМУ

Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., профессор Баринов С. В.), перинатального центра БУЗОО «Областная клиническая больница» г. Омска (главный врач, к.м.н. К. Л. Полежаев) и клинической больницы АО ГК «Медси» г. Москвы (генеральный директор Брусилова Е.А.).

I этап исследования проведен с целью выявления факторов риска развития невынашивания беременности у беременных группы высокого перинатального риска. В данное исследование вошли 240 беременных, в том числе женщины с эндокринным фактором бесплодия, беременность которых наступила в результате применения методов ВРТ (группа А, n=40). Выбранным методом ВРТ явилось экстракорпоральное оплодотворение в сочетании с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в яйцеклетку.

В ходе работы оценивались: анамнестические данные, особенности течения беременности и исходы родов.

По результатам проведенного исследования выделены факторы риска невынашивания беременности и возможного развития ПР у беременных высокой группы перинатального риска. Кроме этого, проведена классификация факторов на низкий, средний и высокий риск невынашивания беременности.

Для более детального изучения клинического течения беременности после ВРТ у женщин с эндокринным фактором бесплодия проведен сравнительный анализ течения беременности после ВРТ у женщин с эндокринным генезом бесплодия в сравнении с женщинами, у которых беременность наступила самостоятельно.

В группу А (n=40) вошли беременные с эндокринным фактором бесплодия после ВРТ. Беременные данной группы получали микронизированный прогестерон вагинально до 8 недель беременности, согласно действующему на тот момент приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н. Группу контроля В (n=40) составили женщины, беременность у которых наступила спонтанно.



Рисунок 1 – Дизайн I этапа исследования

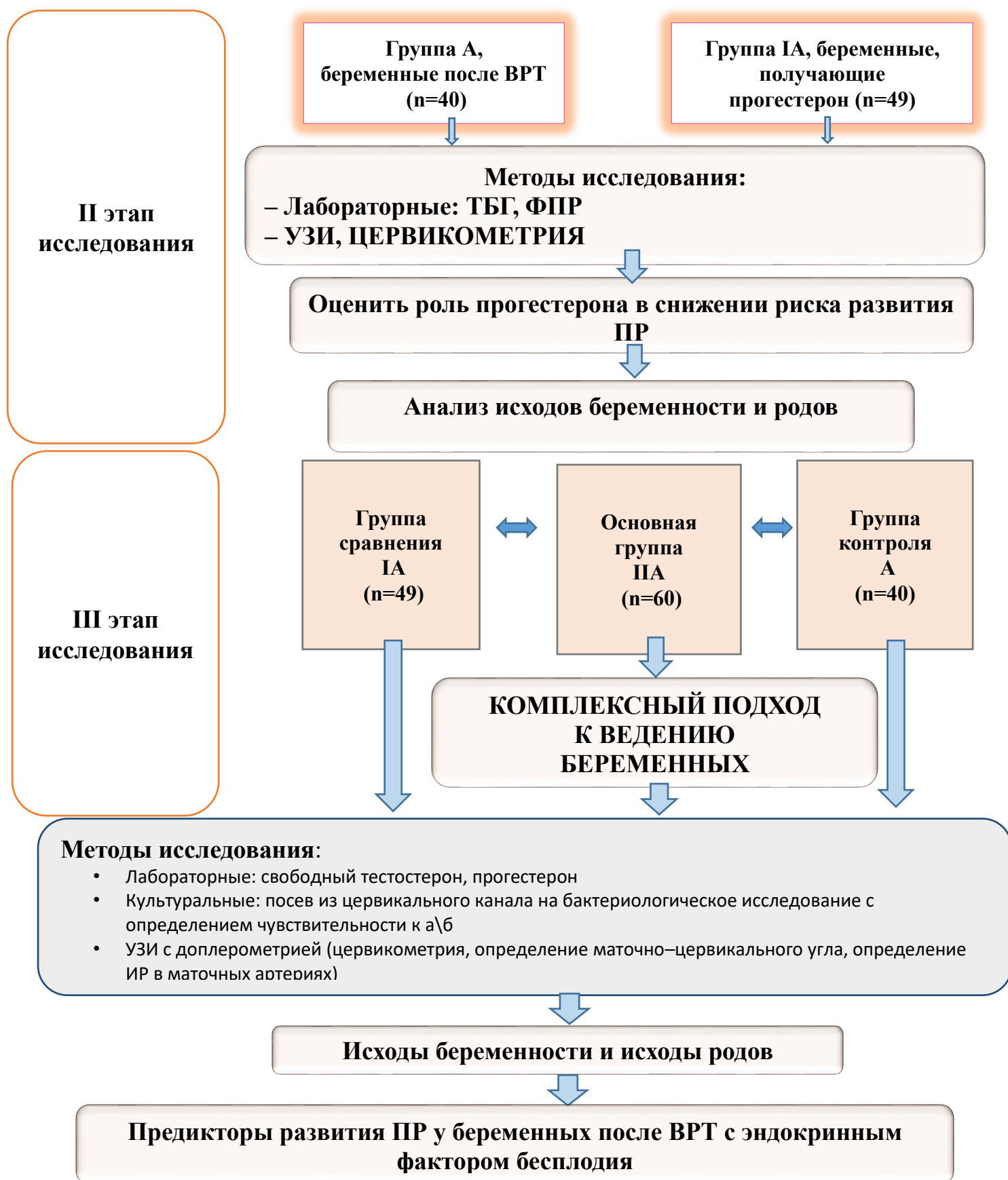


Рисунок 2 – Дизайн II и III этапа исследования

Проводилась сравнительная оценка особенностей клинического течения беременности и исходы родов в группах А и В. Для определения состояния хориона и области плацентации, а также возможности усовершенствования тактики ведения беременности после ВРТ беременным проводилось определение сывороточных концентраций ТБГ и ПФР в сыворотке крови методом ИФА на сроках 12–14 и 23–24 недели.

На II этапе исследования проанализировано течение беременности 89 беременных, среди которых 40 беременных группы А, обследованных на I этапе, и 49 беременных группы IA, получающих микронизированный прогестерон с момента наступления беременности по 8–ю неделю гестации по 600 мг/сут, с 8–й по 12–ю неделю – по 400 мг/сутки, далее до 34–й недели беременности – в суточной дозе 200 мг. Группы были сопоставимы по возрасту, анамнезу, паритету и соматической заболеваемости.

По итогам проведенного обследования осуществлён комплексный анализ анамнестических данных, особенностей клинического течения беременности, изменения лабораторных показателей (ТБГ, ПФР) и ультразвуковых показателей (ИР маточных артерий и длина шейки матки на сроках 18–20, 22–24, 28 и 32–33 недели гестации) на фоне применения микронизированного прогестерона, а также исходов беременности и исходов родов.

На III этапе исследования проводилось изучение течения гестационного процесса и перинатальных исходов у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия в зависимости от тактики ведения беременности. Для более детального изучения клинического течения беременности у женщин после ВРТ, а также для выявления возможных предикторов невынашивания беременности и развития ПР у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия построена математическая модель, прогнозируемая риск развития преждевременных родов. Включение в исследование пациенток начиналось с момента наступления беременности.

Под наблюдением находилось 149 беременных после ВРТ с одноплодной беременностью. В основную группу ПА (n=60) вошли женщины с эндокринным

фактором бесплодия после применения ВРТ. В данной группе беременных применялся комплексный подход к ведению беременности, который заключался в назначении вагинального микронизированного прогестерона в сочетании с применением акушерского пессария Dr. Arabin. Микронизированный прогестерон (торговое название «Утрожестан», производитель – Bayer) назначался вагинально с момента наступления беременности по 8–ю неделю гестации в дозе 600 мг/сутки, с 8–й по 12–ю неделю по 400 мг/сутки, далее до 34–й недели беременности – по 200 мг в сутки. Акушерский пессарий вводился в сроке 14–18 недель всем беременным данной группы с профилактической целью по индивидуальному согласию женщин. Подбор пессария осуществлялся индивидуально, с учетом анатомических особенностей шейки матки, в соответствии с инструкцией. Положение пессария контролировалось с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).

Беременным проводилось объективное обследование; бактериологическое исследование мазка из влагалища и цервикального канала на флору с определением чувствительности к антибиотикам проводился дважды – на сроках 12–14 и 28 недель; гормональное исследование включало определение концентрации уровня свободного тестостерона и прогестерона на сроке 12–14 недель и 22–24 недели; ультразвуковая оценка внутриутробного состояния плода и доплерометрия кровотока маточных артерий, а также оценка длины шейки матки и измерение маточно–цервикального угла на сроках 14–16, 22, 28 и 33 недели гестации.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных «Statistica 10.0» и «Microsoft Excel». Во всех операциях статистического анализа критический уровень значимости $<0,05$.

Расчеты проводились с использованием методов непараметрической статистики (Н–критерий Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни). Для сравнения групп по качественному бинарному признаку был использован критерий χ^2 Пирсона. Сравнение относительных величин проводилось с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me и IQS – 25%; 75%). Отношение шансов

определялось при необходимости оценить влияние качественного признака на исход и представлялось в виде его 95% доверительного интервала (ДИ). Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (R) и Гамма (G). Для определения наличия и степени влияния предикторных переменных на возникновение бинарного признака был применен метод логистической регрессии. Проверка предикторов развития преждевременных родов, их сила и соотношение осуществлялись с помощью анализа ROC-кривых. С целью построения математической модели также использовался метод логистической (бинарной регрессии). Адекватность полученной прогностической модели была оценена с помощью F-статистики Фишера.

Результаты клинических исследований

На I этапе исследования проводилось выявление факторов риска развития преждевременных родов у беременных группы высокого риска по невынашиванию беременности. Из всех проанализированных факторов риска выделены наиболее значимые методом логистической регрессии и на основе полученных данных было произведено распределение факторов риска развития преждевременных родов на категории низкого, среднего и высокого риска:

– факторы низкого риска: социальный статус, поздний репродуктивный возраст, позднее наступление менархе, потери беременности в анамнезе, КС в анамнезе;

– факторы среднего риска: угроза прерывания беременности, гестационный СД, жалобы на боли внизу живота, сохраняющая терапия во время беременности, ретрохориальная гематома, беременность после ВРТ.

– факторы высокого риска: отслойка плаценты в анамнезе; ПР в анамнезе, разрывы шейки матки в предыдущую беременность, вагиниты, ИППП в данную беременность, укорочение ш/м <25 мм, миома матки больших размеров, преэклампсия.

Анализ течения беременности у женщин с эндокринным бесплодием в анамнезе после ВРТ в сравнении с течением самостоятельно наступившей беременностью показал, что в группе беременных после ВРТ с эндокринным генезом бесплодия в 3,5 раза чаще развивается угроза прерывания беременности ($p=0,002$), в 6,5 раз чаще образуется ретрохориальная гематома ($p=0,002$), клинически проявляющаяся кровянистыми выделениями; нарушение гемодинамики регистрируется на 30,5% ($p=0,031$) чаще, а случаев ЗРП ($p=0,003$) на 25,0% больше. Преэклампсия в 3,75 раза чаще развивается у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия в сравнении с самостоятельно наступившей беременностью. Кроме того, достоверно чаще (в 2,4 раза) у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия развивались преждевременные роды ($p=0,043$), основной причиной которых являлась ИЦН (в 32,0% беременных), что не противоречит данным других авторов (Садова Л. И. и др., 2020; Premgu–Srsen T. et al., 2021) (рисунок 3).

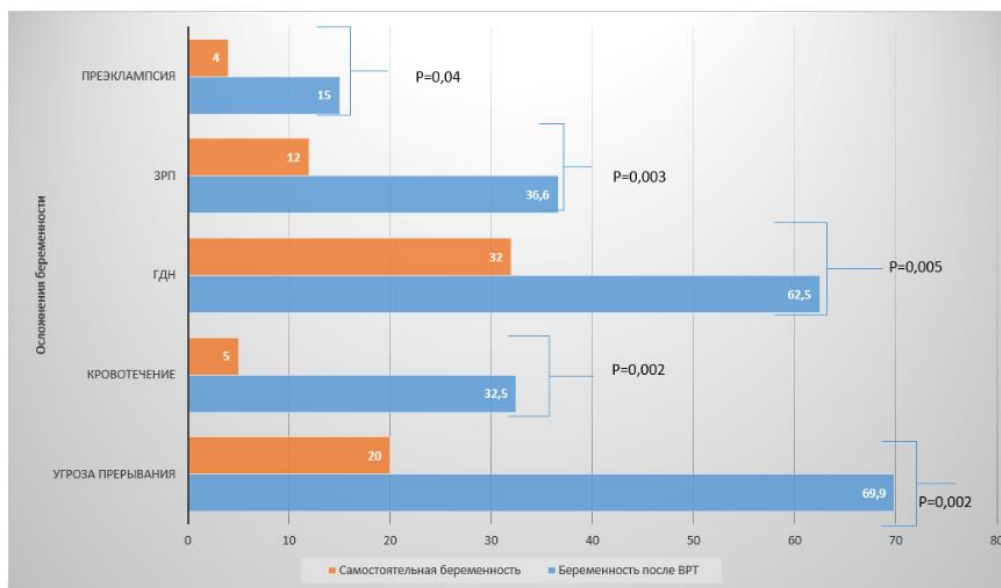


Рисунок 3 – Осложнения беременности в группах А и В, %

Роды в срок в группе с самостоятельно наступившей беременностью произошли в 82,0% случаев, а в группе беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия в 57,5% случаев ($p=0,004$). В группе А среди всех ПР ведущее

место заняли ранние ПР – 17,5%. Экстремально ранние ПР были зарегистрированы в 15,0% случаев, роды в сроке 32 недель – 33 недель и 6 дней – в 10% случаев. Случаев поздних ПР в данной группе беременных зафиксировано не было. В группе В зафиксированы случаи ПР в сроках 32–33,6 недель в 10,0%, а поздних ПР в 8,0% случаев соответственно.

Средний уровень концентрации ТБГ в исследуемых группах в 12–14 недель составил 21503 нг/мл в группе В и 6457 нг/мл в группе А. Концентрация ТБГ в сроке 23–24 недель составила в группе А – 43254 нг/мл, а в группе В – 67599 нг/мл. Установлено, что 56,5% женщин из группы беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия имели пониженную концентрацию ТБГ, тогда как в группе пациенток со спонтанной беременностью низкая концентрация ТБГ отмечена в 3,4% случаев.

У пациенток с угрозой прерывания в I триместре показатель ТБГ в 12–14 недель у беременных группы А был ниже на 46,5% ($p=0,049$) по сравнению с беременными без этого осложнения. В 23–24 недели беременности уровень ТБГ у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия после устранения симптомов угрозы прерывания беременности был на 17,0% выше, чем у женщин, беременность которых наступила самостоятельно ($p=0,049$) (рисунок 4).

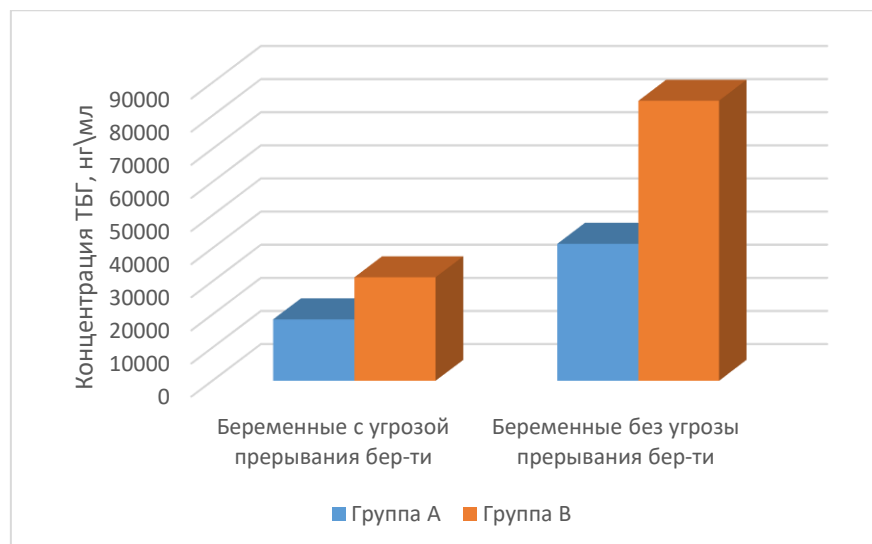


Рисунок 4 – Концентрация уровня ТБГ в плазме крови беременных в группах А и В в сроке 23–24 недели, (нг/мл)

В 12–14 недель концентрация ПФР составила в среднем 19,2 пг/мл в группе А и 41,2 пг/мл в группе В. К 23–24 неделям беременности концентрация ПФР возрастала в группе беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия в 7,5 раз ($p=0,001$), а в группе беременных с самостоятельно наступившей беременностью – в 11,8 раза ($p=0,002$). Показатель ПФР в группе В был в 1,8 раз выше показателя группы А ($p=0,047$). В целом установлено, что беременность в группе после ВРТ развивалась на фоне сниженной концентрации ПФР (19,2 пг/мл и 144 пг/мл в сроках 12–14 и 23–24 недель соответственно), что в 10,7 раз ниже нормативных значений в I триместре и в 1,4 раза ниже в сроке 23–24 недели. В группе женщин, беременность которых наступила самостоятельно, к сроку 23–24 недели концентрация ПФР в среднем составила 486,1 пг/мл, что соответствовало нормативным значениям. Концентрация ПФР ниже 19,2 пг/мл зарегистрирована в группе пациенток с преэклампсией, что на 98,7% ниже по сравнению с беременными без данных осложнений ($p=0,007$) (рисунок 5).

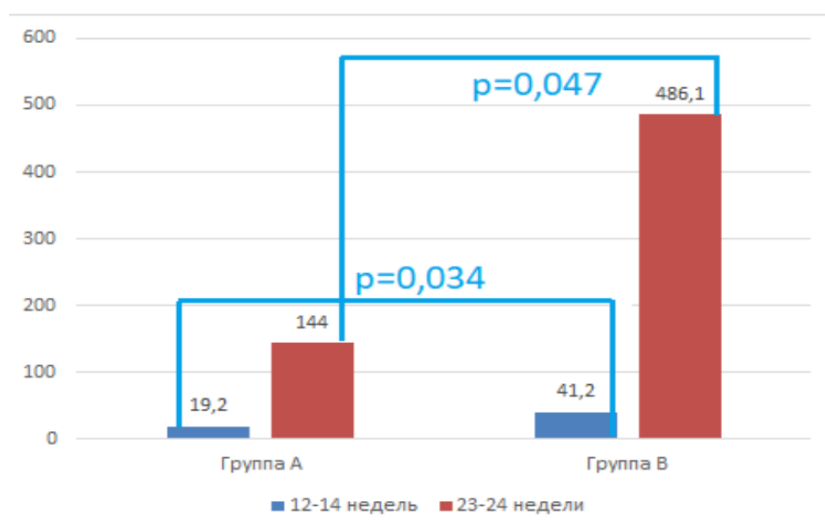


Рисунок 5 – Концентрация плацентарного фактора роста у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия и самопроизвольно наступившей беременностью, пг/мл

На I этапе исследования определено, что снижение значений ТБГ в группе беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия в I триместре

беременности на 36,5% по сравнению с группой женщин, беременность которых наступила самостоятельно, свидетельствует об угрозе прерывания беременности ($p=0,049$). А снижение концентрации ПФР ниже 19 пг/мл в сроке гестации 12–14 недель является прогностическим критерием развития преэклампсии ($p=0,072$) в группе беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия.

На II этапе исследования с целью оценки роли влияния прогестерона на беременность у женщин с эндокринным фактором бесплодия после ВРТ проведено дополнительное исследование. Беременность осложнялась угрозой прерывания в группе женщин со стандартным подходом к ведению беременности в 1,5 раза чаще, чем в группе женщин, получающих вагинально микронизированный прогестерон ($p=0,002$) в I триместре и в 2 раза во II триместре ($p=0,060$). Кровотечение во время беременности (отслойка хориона) в исследуемых группах была зарегистрирована в 3,1 раза чаще в группе со стандартным подходом к ведению беременности, чем в группе беременных, получающих микронизированный прогестерон вагинально ($p=0,001$). Вероятно, низкий процент кровотечений в группе IA связан с применением микронизированного прогестерона во II и III триместре беременности. Концентрация показателя ТБГ как маркера угрозы прерывания беременности увеличивалась во II триместре на 43,0% у женщин, получающих микронизированный прогестерон, и была в 1,5 раза выше, чем у женщин со стандартным подходом ($p=0,047$). Применение микронизированного прогестерона у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия в динамике повышает уровень ТБГ с 43254 нг/мл до 94579 нг/мл ($p=0,017$). Снижение концентрации ТБГ в плазме беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия ниже 6457 нг/мл в I триместре и ниже 43254 нг/мл во II триместре являются прогностическими критериями по риску развития ПР (рисунок 6).

На фоне применения микронизированного прогестерона к 23–24 неделям беременности концентрация ПФР возросла в группе беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия в 1,5 раза и составила 222,27 пг/мл (85,0;359,5) ($p=0,002$).

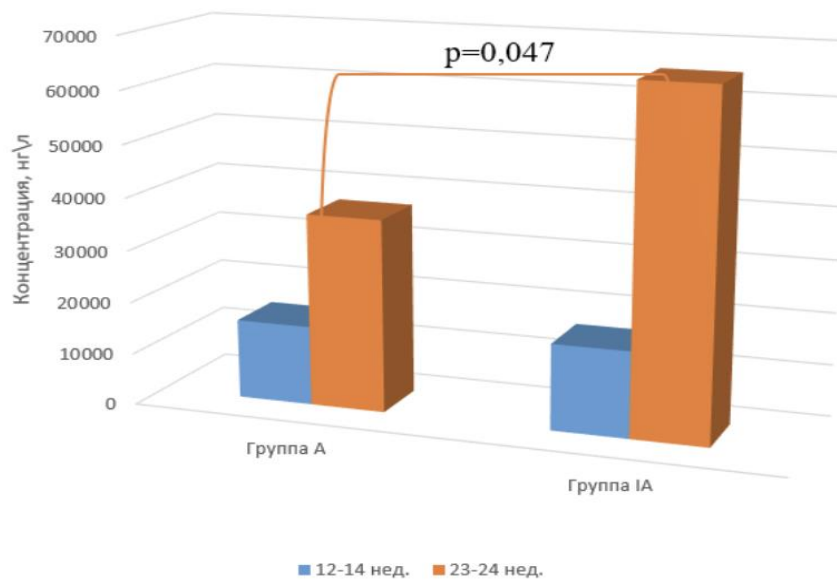


Рисунок 6 – Показатель трофобластического v-1 гликопротеина в крови беременных в I и II триместре в исследуемых группах

Преэклампсия развивалась в 7,5 раз реже в группе беременных, получающих микронизированный прогестерон, чем в группе А ($p=0,001$). Установлено, что повышенная частота преэклампсии в группе беременных после ВРТ без поддержки микронизированного прогестерона связана с формированием плаценты на фоне значений плацентарного фактора роста $<19,2$ пг/мл в I триместре и ниже 144 пг/мл во II триместре.

Таким образом при применении микронизированного прогестерона беременными после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия в 1,5 раза увеличивается концентрация ТБГ во II триместре беременности ($p=0,047$), а также имеется тенденция к снижению случаев угрозы прерывания беременности в разные сроки. Кроме этого, на фоне применения микронизированного прогестерона повышается концентрация ПФР в 1,5 раза во II триместре у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия, что влияет на снижение числа кровотечений во время беременности в 2,6 раза и риска развития преэклампсии в 7,5 раз. Также

отмечено снижение риска возникновения очень ранних преждевременных родов в 3,75 раза.

Процент преждевременных родов в группе беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия, получавших микронизированный прогестерон вагинально, составил 31,2%, что выше среднестатистического в популяции (6,0%) (Клинические рекомендации, 2020). В этой связи появилась необходимость проведения III этапа исследования, требующего применения комплексного подхода к ведению данной группы беременных.

При анализе осложнений течения беременности групп III этапа выявлено, что угроза прерывания в I триместре развивалась в 1,5 раза чаще в группе сравнения – 30,6%, чем в основной группе – 45,9%. После наложения акушерского pessaria, во II триместре, частота угрозы прерывания беременности в основной группе отмечена в 3 раза реже, чем в группе контроля ($p=0,235$), и в 1,5 раза – группы сравнения ($p=0,728$).

Компенсированная форма плацентарной недостаточности во время беременности в группе контроля была зарегистрирована в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения, и на 5,9% чаще основной группы ($p=0,001$). При этом наибольший процент задержки развития плода выявлен в группе контроля, что в 2,6 раза чаще основной группы ($p=0,012$) и в 1,3 раза – группы сравнения ($p=0,051$). Кровотечение во время беременности в группе контроля зарегистрировано в 3,1 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,001$), и на 14% выше, чем в основной группе ($p=0,110$). Эпизодов преэклампсии выявлено в 7,5 раз больше в группе контроля, чем в группе сравнения ($p=0,001$), и в 2,1 раза чаще основной группы ($p=0,022$).

Для более расширенной диагностики риска развития преждевременных родов во II и III триместре беременности у всех беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия в исследовании III этапа были оценены: величина переднего маточно–цервикального угла, длина шейки матки и значение ИР в маточных артериях с помощью УЗИ.

В основной группе после установки акушерского pessaria изменение маточно–цервикального угла происходило постепенно в сторону более тупого.

Значимое изменение угла происходило после установки пессария с $98 (94,2;102)^0$ в сроке 14–16 недель до $104,2 (100,2;108,5)^0$ в сроке 22 недель у женщин основной группы. Итого за весь период беременности изменение угла произошло на 10^0 и составило $108,2 (104,1;112,5)^0$ в основной группе беременных после ВРТ, что на $4,4^0$ больше, чем у беременных группы сравнения. Очевидно, что акушерский пессарий механическим путем изменяет ось цервикального канала и меняет передний маточно–цервикальный угол в сторону более тупого. Можно предположить, что интервал значения переднего маточно–цервикального угла, создающего угрозу по развитию ПР, может быть принят в значениях $98,0–100,7^0$ (рисунок 7).

В сроке 14–16 недель средняя длина шейки матки у беременных основной группы составила $33,5 (32,2;34,8)$ мм, а в группе контроля – $32,6 (31,7; 33,7)$ мм, что явилось статистически значимо ($p=0,047$). Значимое различие было также получено между группой контроля и группой сравнения, где средняя длина шейки матки составила $35,5 (34,3;36,8)$ мм ($p=0,038$). Ввиду использования акушерского пессария беременными основной группы в 22, 28 и 33 недели гестации укорочение шейки матки менее 30 мм не фиксировалось.

При анализе изменений ИР в маточных артериях в исследуемых группах установлено, что статистически значимой разницы не выявлено, но замечена четкая закономерность снижения данного показателя в динамике в группе беременных с наложением акушерского пессария на $0,16$ (основная группа) с 22 по 33 неделю гестации.

Беременность закончилась ПР у $25,0\%$ женщин основной группы, $31,2\%$ – группы сравнения ($p=0,125$, $\chi^2=0,663$) и у $42,5\%$ – группы контроля ($p=0,122$, $\chi^2=0,106$). Выявлены значимые различия по частоте ранних преждевременных родов. Так, в основной группе частота РПР составила $3,3\%$, тогда как в группе сравнения этот показатель был выше в 4,9 раза и составил $16,3\%$ ($p=0,045$, $\chi^2=4,017$). Наибольший процент РПР выявлен в группе контроля – $17,5\%$ ($7/40$), что в 5,3 раза выше основной группы ($p=0,039$, $\chi^2=4,099$).

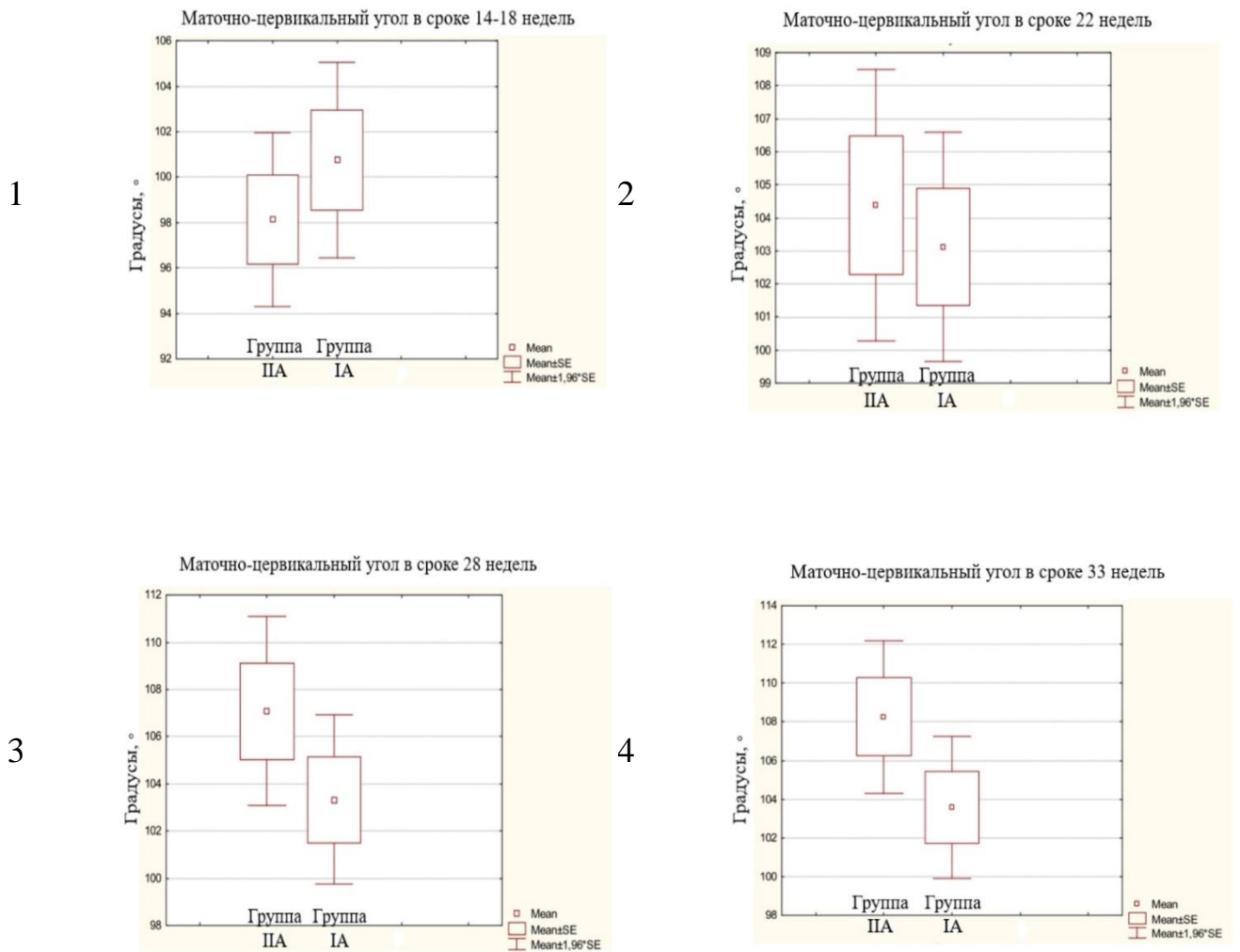


Рисунок 7 – Динамика показателей маточно–цервикального угла в исследуемых группах в зависимости от срока гестации
1) 14–18 недель; 2) 22 недели; 3) 28 недель; 4) 33 недели

Комплексный подход ведения пациенток после ВРТ позволил пролонгировать беременность и получить доношенных детей в 1,8 раз чаще в сравнении с группой сравнения ($p = 0,001$).

Проведенное исследование с использованием ранговой корреляции Спирмана, метода логистической регрессии и проведенного ROC– анализа позволило выявить наиболее значимые предикторы риска развития ПР в группе беременных после ВРТ с эндокринным бесплодием, а именно: наличие

полиморфизма генов (F2, F5, PAI-I, MTHFR), ПОНРП, укорочение шейки матки менее 25мм в сроках 14–16 недель и 21–22 недель, уровень ТБГ в сроке 23–24 недель ниже 40000 нг\мл, уровень тестостерона в сроке 18–20 недель выше 1,23 и пульсационный индекс в маточных артериях в сроке 28 недель более 0,79. Для выявления возможных предикторов невынашивания беременности и развития ПР у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия построена математическая модель прогноза ПР, которая корректно прогнозирует риск развития ПР до 76,2% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги исследования, следует подчеркнуть, что предложенный комплексный подход ведения беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия показал высокую эффективность в снижении числа преждевременных родов в данной когорте пациенток.

Анализ результатов проведенной работы позволяет сделать следующие

ВЫВОДЫ:

1. Беременность после ВРТ у женщин с эндокринным фактором бесплодия является фактором среднего риска по невынашиванию беременности и развитию преждевременных родов, у которых в сравнении с самостоятельно наступившей беременностью отмечается высокая частота гестационных осложнений, таких как: угроза прерывания беременности в 69,9% ($p=0,002$), преэклампсия в 15,0% ($p=0,001$), акушерские кровотечения в 32,5% ($p=0,001$), преждевременные роды в 42,5% ($p=0,001$).
2. У беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия основной группы показатель ТБГ в сравнении с группой контроля ниже 6457 мг/мл в I триместре и ниже 43254 мг/мл ($p=0,003$) во II триместре, показатели ПФР в I триместре ниже 19,2 пг/мл и II триместре ниже 144 пг/мл ($p=0,007$) прогнозируют риск развития преждевременных родов и преэклампсии.

3. Применение прогестерона у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия в динамике повышает уровень ТБГ во II триместре беременности с 43254 нг/мл до 94579 нг/мл ($p=0,017$) и ПФР со 141,46 пг/мл до 222,27 пг/мл ($p=0,002$), что позволяет снизить число ранних преждевременных родов в сравнении со стандартным подходом к ведению беременности ($p=0,002$).
4. Применение комплексного подхода к ведению беременных после применения ВРТ с эндокринным фактором бесплодия на основе применения микронизированного прогестерона, коррекции шейки матки акушерским пессарием позволяет снизить частоту возникновения преэклампсии в 2,1 раза ($p=0,001$) в сравнении с традиционным подходом к ведению беременности.
5. Применение комплексного подхода к ведению беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия на основе применения микронизированного прогестерона, коррекции шейки матки акушерским пессарием увеличивает маточно–цервикальный угол на 10^0 , что позволяет снизить число преждевременных родов в 1,7 раз ($p=0,089$), ранних преждевременных родов в 5,3 раза в сравнении с традиционным подходом к ведению беременных ($p=0,039$).

Практические рекомендации

1. У беременных после ВРТ с эндокринной формой бесплодия определять уровень ТБГ и ПФР в сроки 12–14 недель и 23–24 недели.
2. У беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия выполнять контроль цервикометрии и измерять передний маточно–цервикальный угол в динамике в сроках 14–16, 22, 28 и 33 недели беременности.
3. В группе беременных после ВРТ с эндокринной формой бесплодия применять микронизированный прогестерон с момента наступления беременности в дозировке до 8–й недели гестации по 600 мг в сутки, с 8–й по 12–ю неделю – по 400 мг в сутки, далее до 34–й недели беременности – в суточной дозе 200 мг.

4. У беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия проводить коррекцию шейки матки акушерским пессарием в сроке 14 недель беременности при размерах угла в интервале от 98° до $100,7^{\circ}$.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшее изучение роли комплексного подхода, а именно применения акушерского пессария в сочетании с микронизированным прогестероном вагинально, видится в рассмотрении аспектов профилактики гестационных осложнений и предупреждения развития преждевременных родов, выявлении новых лабораторных и ультразвуковых предикторов невынашивания беременности и гестационных осложнений и их оценки в практическом акушерстве.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль трофобластического бета-1-гликопротеина и плацентарного фактора роста в развитии осложнений беременности у женщин после применения экстракорпорального оплодотворения / С.В. Баринов, И.В. Шамина, О.В. Островская, Е. А. Фрикель, Ю.И. Тирская, О.В. Лазарева, Г.В. Дудкова, Л.Л. Клементьева, О.Ю. Атаманенко, Т.В. Кадцына // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2018. – № 4. – С. 1–8.

2. Опыт ведения беременных группы высокого риска по преждевременным родам с применением акушерского куполообразного пессария и серкляжа / С. В. Баринов, Н. В. Артымук, О. Н. Новикова, Шамина, О.В. Островская, Ю.И. Тирская, А.А. Белинина, О.В. Лазарева, Т.В. Кадцына, Е. А. Фрикель, О.Ю. Атаманенко, С.С. Степанов, Д.Е. Беглов // **Акушерство и гинекология**. – 2019. – № 1. – С. 140–148.

3. Оптимизация тактики ведения беременных с эндокринным фактором бесплодия: особенности клинического течения беременности после ВРТ и исходы родов / С. В. Баринов, И. В. Шамина, Ю. И. Тирская, О. В. Островская // **Доктор.ру**. – 2020. – Т. 19, № 8. – С. 14–19.

4. Оптимизация тактики ведения беременных после применения ВРТ у женщин с эндокринным фактором бесплодия / О.В. Островская, С.В. Баринов, И.В. Шамина, Ю.И. Тирская, Д.В. Турчанинов [и др.] // **Мать и дитя в Кузбассе**. – 2022. – № 1 (88). – С. 45–52.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АРД – Аномалия родовой деятельности
- БУЗОО – Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области
- ВАК – Высшая аттестационная комиссия
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВРТ – Вспомогательные репродуктивные технологии
- ДИ – Доверительный интервал
- ЗРП – Задержка роста плода
- ИКСИ – Интраплазматическая инъекция сперматозоидов в яйцеклетку
- ИППП – Инфекции, передаваемые половым путем
- ИЦН – Истмико– цервикальная недостаточность
- ИР – Индекс резистентности
- ПР – Преждевременные роды
- ПОНРП – Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек
- ПФР – Плацентарный фактор роста
- РПР – ранние преждевременные роды
- РФ – Российская Федерация
- СПЯ – Синдром поликистозных яичников
- ТБГ – Трофобластический бета-1-гликопротеин
- УЗИ – Ультразвуковое исследование
- ХПН – Хроническая плацентарная недостаточность
- ЭКО – Экстракорпоральное оплодотворение
- PlGF – Плацентарный фактор роста

на правах рукописи

АЛГАЗИНА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ

3.1.4 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Подписано в печать

Формат 60*84/16

Бумага офсетная П.л. – 1,0

Способ печати – оперативный.

Тираж 100 экз.

Издательско–полиграфический центр