

УДК 618.177-089.888.11:(6182+61825+618.4).001.36

Л.І. Сегедій^{1,2}, О.І. Прокопів¹

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ І ЗАВЕРШЕННЯ БАГАТОПЛІДНОЇ ТА ОДНОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO ТА ПЕРЕНОСУ ЕМБРІОНІВ У ПОРОЖНИНУ МАТКИ

Львівський обласний клінічний перинатальний центр¹,
Медичний центр «Інтерсоно», м. Львів²

Резюме. Наведено дані порівняльного клінічно-статистичного аналізу показників перебігу гестаційного процесу та завершення багатоплідної та одноплідної вагітності після IVF & ET за період 2008-2012 років. За комплексом вихідних параметрів (віковою структурою, варіантами, тривалістю та чинниками безпліддя, застосованими протоколами контрольованої стимуляції яєчників) групи зіставлення не різнилися. Встановлено, що багатопліддя обтяжливо впливає на перебіг вагітності після IVF & ET, що підтверджується достовірно більшою, порівняно з одноплідною вагітністю, частотою

загрози пізніх викиднів, затримки внутрішньоутробного розвитку плода (плодів), настання передчасних пологів та несприятливих перинатальних наслідків. Істотне значення щодо обтяжливого впливу багатопліддя на перебіг вагітності після IVF & ET належить також анемії, що достовірно частіше розвивається при багатоплідній вагітності порівняно з одноплідною.

Ключові слова: запліднення in vitro, обтяжливі чинники, багатоплідна вагітність, перебіг, перинатальні наслідки.

Вступ. Перманентна демографічна криза, що спостерігається в Україні протягом останніх 15-20 років, передбачає необхідність вирішення низки задач медичного та соціального спрямування. У ситуації, що склалася, необхідно передумовою покращання демографічних показників є втілення в практику комплексу медико-соціальних заходів, спрямованих на підвищення народжуваності, зниження перинатальної захворюваності та смертності [3, 8]. У плані вирішення соціальних аспектів цієї проблеми оптимізму додають державні заходи щодо заохочення народжуваності, законодавчо підкріплені реальною матеріальною допомогою.

Серед причин низької народжуваності істотною роллю належить безпліддю та невиношуванню. На шляху подолання безпліддя значних досягнень здобуто завдяки впровадженню в практику лікування безпліддя допоміжних репродуктивних технологій, зокрема заплідненню in vitro та переносу ембріонів у порожнину матки – in vitro fertilization and embryo transfer (IVF&ET) [2, 5, 9]. Проте на тлі застосування методу IVF & ET істотно зросла частота багатоплідної вагітності (БВ), що зумовлено переносом у порожнину матки двох або більше ембріонів з метою підвищення імовірності настання вагітності [1, 4, 6].

Розвиток двох або більшої кількості плодів висуває підвищені вимоги до жіночого організму, адаптаційно-компенсаторні можливості якого не завжди можуть забезпечити нормальний перебіг та сприятливе завершення БВ [7, 8]. За таких передумов надзвичайної актуальності набуває вивчення особливостей перебігу БВ, що розвивається після IVF & ET. Адже власне в цій ситуації негативний вплив на жіночий організм самого багатопліддя, не характерного для людини як біологічного виду, посилюється обтяжливою дією інших чинників. Серед них численні медикаментозні

препарати, що застосовувалися напередодні, часто упродовж тривалого часу, з приводу первинного чи вторинного безпліддя, невиношування, а також із метою стимуляції суперовуляції.

Варто наголосити, що в економічно розвинутих країнах для уникнення ускладнень, пов'язаних із багатопліддям, дедалі більшого поширення набуває перенос одного ембріона – single embryo transfer (SET) [11]. Адже саме в цій ситуації зводиться до мінімуму ризик настання БВ [10] та розвитку пов'язаних із цим несприятливих перинатальних наслідків [12].

Вищевикладене свідчить про актуальність проведення наукових досліджень щодо вивчення різних аспектів багатогранної проблеми вагітності, що настала після лікування безпліддя методом IVF & ET.

Мета дослідження. Вивчити вплив багатопліддя на перебіг гестаційного процесу та завершення вагітності після IVF & ET шляхом зіставлення відповідних показників при багатоплідній та одноплідній вагітності на послідовних етапах динамічних спостережень.

Матеріал і методи. Спостереження проведено у 259 вагітних після IVF & ET: у 195 – з одноплідною вагітністю (ОВ) та 64 – з багатоплідною вагітністю (БВ). Ці пацієнтки лікувалися в Медичному центрі «Інтерсоно» та Львівському обласному клінічному перинатальному центрі протягом 2007 – 2012 років.

Лікування безпліддя методом IVF & ET всім пацієнткам проведено за медичними показаннями, в умовах конфіденційності, письмово оформленою добровільною згодою пацієнтів, детально проінформованих про можливу неефективність спроб IVF & ET (ненастання вагітності) та можливе виникнення ускладнень, навіть за умови суворого дотримання вимог нормативних галузевих документів та медичних стандартів.

Обсяг обстежень у осіб, залучених до лікування методом IVF & ET, визначено відповідно до Наказу МОЗ України № 771 від 23.12.2008 р. Всім пацієнткам проведено загальне гінекологічне та ультразвукове обстеження органів малого таза, бактеріоскопічний аналіз виділень із піхви, уретри та цервікального каналу, цитологічне дослідження мазків із шийки матки. Крім того, перед залученням пацієнток до лікування методом IVF & ET проведено серологічні та специфічні високочутливі (ІФА та ПЛР) методи діагностики ВІЛ-інфекції, сифілісу, гепатитів В і С, інфекцій TORCH-комплексу.

Перед початком лікування в ранню фолікулярну фазу менструального циклу визначено наступні показники гормонального гомеостазу: вміст фолікулостимулювального, лютеїнізуючого, тиротропного гормонів, естрадіолу, пролактину, тестостерону в сироватці крові. За наявності показань проведено додаткові обстеження: гістероскопію, біопсію ендометрія; аналізи крові на вміст кортизолу, прогестерону, тироксину, трийодтироніну; наявність антиспермальних, антифосфоліпідних та антитиреоїдних антитіл; медико-генетичне консультування, HLA- та каріотипування. Обстежено також чоловіків пацієнток, яких готували до лікування методом IVF & ET.

Лікування методом IVF & ET всім пацієнткам проведено з використанням ін'єкції одного спермія в цитоплазму ооцита (intracytoplasmic sperm injection – ICSI).

При виборі схеми контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) керувались індивідуальними підходами, враховуючи комплекс детермінуючих чинників безпліддя, результати ультразвукового та гормонального моніторингу.

У процесі ультразвукового моніторингу КСЯ визначали кількість фолікулів, середню швидкість їх росту за одну добу, вимірювали середній діаметр фолікулів, визначали товщину і ступінь зрілості ендометрія. Для оцінки функціональної зрілості фолікулів проводили ультразвукові обстеження, визначали концентрацію естрадіолу в сироватці крові. Кратність ультразвукових досліджень та визначення вмісту естрадіолу в сироватці крові під час проведення КСЯ, призначення тригера овуляції та часу пункції фолікулів для отримання ооцитів визначали індивідуально, при появі домінантного фолікула (фолікулів) діаметром 18-19 мм.

Для завершення дозрівання ооцитів одноразово внутрішньом'язово вводили 5000-10000 МО хоріонічного гонадотропіну (ХГ). Через 35-36 годин з часу введення тригерної дози ХГ для отримання ооцитів проводили пункцію яєчників та аспірацію фолікулярної рідини. Процедуру виконували амбулаторно, в асептичних умовах спеціалізованої малої операційної, трансвагінально, під ультразвуковим та доплерометричним контролем з використанням ультразвукового сканера Sonoace PICO фірми Medison (Корея), за допомогою пункційних голок 17 G фірми Wallace (Великобританія).

Для ембріотрансферу використовували спеціальні еластичні катетери фірми Labotect GmbH (Німеччина) та Wallace Smiths Medical (Великобританія).

Підтримку лютеїнової фази стимульованого менструального циклу здійснювали з використанням різних препаратів прогестерону або його аналогів.

Через 14 днів після переносу ембріонів визначали вміст ХГ у сироватці крові за допомогою реагентів фірми "Human" (Німеччина) на імуноферментному аналізаторі "ChemWell" (США). У разі діагностично вагомого підвищення рівня ХГ у сироватці крові через наступні 14 днів проводили УЗД для підтвердження факту настання клінічної вагітності та її характеристики.

Ультразвуковий моніторинг розвитку плода (плодів) проводили за допомогою ультразвукової системи "SonoAce 9900". За наявності показань здійснювали моніторинг основних показників матково-плацентарно-плодового кровообігу, доплерівське картування та імпульсну доплерометрію маткових артерій на боці плацентації, судин плацентарного ложа, артерії пуповини, аорти та середньої мозкової артерії плода. Оцінку кривих швидкостей кровотоку здійснювали шляхом визначення систоло-діастолічного співвідношення, пульсаційного індексу та індексу резистентності.

При визначенні термінів передчасних пологів керувались рекомендаціями ВООЗ та чинним Наказом МОЗ України №179 від 29.03.2006 року, згідно з яким передчасними вважаються пологи зі спонтанним початком та прогресуванням пологової діяльності, що завершилися народженням плода масою понад 500 г, у період з 22-го до закінчення 36-го тижня вагітності. При цьому передчасні пологи поділяють на три групи: 22-27 тижнів вагітності – вкрай ранні передчасні пологи; 28-33 тижні – ранні передчасні пологи; 34-36 тижнів вагітності – передчасні пологи. Відповідно до вищевикладеного з 2007 року Україна перейшла на нові критерії реєстрації перинатального періоду.

Показники проведених клінічних та комплексних допоміжних методів досліджень оброблено методом варіаційної статистики з визначенням наступних величин: середнього арифметичного (M), стандартної похибки середнього арифметичного (m), коефіцієнта Стьюдента – Фішера (t), відносної величини (p), стандартної похибки відносної величини (m p).

Результати дослідження та їх обговорення. Порівняльний клінічно-статистичний аналіз показників перебігу гестаційного процесу та завершення вагітності проведено в пацієнток двох груп зіставлення: 195 вагітних з ОБ (1-ша група) та 64 вагітних з БВ (2-га група). За комплексом вихідних даних групи зіставлення статистично достовірно не різнилися. Так, середній вік пацієнток 1-ї групи становить (32,1±1,4), 2-ї групи – (31,1±1,8) років (p>0,05). При цьому найбільшу частку вагітних як при ОБ, так і БВ, становлять

Таблиця 1

Ускладнення гестаційного процесу при одно- та багатоплідній вагітності після IVF & ET

Групи зіставлення	Ускладнення гестаційного процесу, $\frac{\text{абс.}}{\%}$				
	Загроза викидня		Загроза передчасних пологів	Анемія	Затримка внутрішньо-утробного розвитку плода (плодів)
	раннього	пізнього			
Одноплідна вагітність, 1-ша група, n=195	65/33,3	30/15,4	53/27,2	104/53,3	34/17,4
Багатоплідна вагітність, 2-га група, n=64	28/43,6	20/31,2	40/32,5	46/71,8	25/39,1
p	>0,05	<0,03	<0,001	<0,02	<0,01

Таблиця 2

Завершення одно- та багатоплідної вагітності після IVF & ET

Групи зіставлення	Передчасні пологи, терміни (тижні)			Термінові пологи
	22-27	28-33	34-36	
	$\frac{\text{абс.}}{\%}$			
Одноплідна вагітність, 1-ша група, n=195	3/1,5	12/6,2	21/10,8	159/81,5
Багатоплідна вагітність, 2-га група, n=64	2/3,1	10/15,6	16/25,0	36/56,3
p	–	<0,05	<0,02	<0,001

пацієнтки віком від 30 до 39 років (63,3 % та 64,1 % відповідно; $p>0,05$). Не виявлено також достовірної різниці щодо даних гінекологічного анамнезу (менархе, часу встановлення та частоти порушень менструальної функції). Серед обтяжливих чинників гінекологічного анамнезу, що призвели до безпліддя у пацієнток груп зіставлення, домінували запальні захворювання матки та придатків (52,9 % і 56,3 % при ОВ та БВ відповідно; $p>0,05$). Значно рідше спостерігалися захворювання, зумовлені ендокринними порушеннями (16,9 % та 18,8 % відповідно; $p>0,05$).

Первинне безпліддя домінувало як у пацієнток з ОВ, так і БВ. Привертає увагу значна частота тривалості безпліддя в межах 6-10 років (36,4 % при ОВ і 35,9 % при БВ; $p>0,05$), а також понад 10 років (37,9 % і 39,1 % відповідно; $p>0,05$). Між частотою виділених чинників безпліддя (трубного, іншого – тільки жіночого та чоловічого) як при ОВ, так і БВ, статистично достовірної різниці немає. У переважній більшості пацієнток груп зіставлення контрольовану стимуляцію яєчників проведено за „довгим” протоколом (78,9 % при ОВ і 81,3 % при БВ; $p>0,05$).

Отже, щодо вікової структури, варіантів, тривалості та чинників безпліддя, обсягу проведених спеціальних лабораторних та допоміжних методів досліджень, співвідношення застосованих протоколів КСЯ, пацієнтки груп зіставлення достовірно не різнилися. Дані щодо перебігу гестаційного процесу в групах зіставлення, тобто

при ОВ (1-ша група) та БВ (2-га група) після IVF & ET, наведено в таблиці 1.

За відсутності достовірної різниці між показниками частоти загрози розвитку раннього викидня в групах зіставлення, щодо загрози пізніх викиднів та передчасних пологів, наявна інша закономірність. Так, показниками високого ступеня достовірності підтверджено достовірно більший ризик загрози пізніх викиднів у вагітних 2-ї групи, тобто при БВ (табл. 1). Є підстави вважати, що на послідовних етапах гестації власне багатопліддя стає перешкодою на шляху забезпечення адекватного реагування материнського організму щодо дедалі більших потреб, пов'язаних із розвитком двох плодів. Принагідно зазначимо, що в 2-гу групу (з БВ) були залучені лише двійнята.

Крім обтяжливого впливу багатопліддя на перебіг вагітності, за показниками частоти розвитку загрози пізніх викиднів та передчасних пологів, аналогічну закономірність констатовано також стосовно частоти розвитку анемії (табл. 1). Властиве багатопліддю компенсаторне посилення еритропоезу, що можна трактувати як адекватну для такої ситуації адаптаційну саногенну реакцію материнського організму, може призвести до виснаження обмежених запасів заліза під час вагітності і стати пусковим механізмом розвитку залізодефіцитної анемії. Це визначає доцільність превентивного застосування препаратів заліза на найбільш ранніх етапах вагітності, надто при БВ. З огляду на констатовану нами тенденцію щодо

посилення ступеня анемізації, на послідовних етапах гестації проводили моніторинг відповідних показників. У разі розвитку анемії, відповідно до її ступеня, застосовували диференційовані варіанти корекційного лікування.

При УЗД моніторингу за перебігом вагітності у 22 із 64 (37,3 %) пацієнток із БВ констатовано затримку внутрішньоутробного розвитку одного або двох плодів, при ОВ – у 33 із 195 (17,6 %) пацієнток ($p < 0,01$). Достовірно більша частота затримки внутрішньоутробного розвитку плода (плодів) при БВ може бути зумовлена поступовим виснаженням резервних адаптаційних механізмів матково-плацентарного кровообігу в умовах конкурентного співіснування двох плодів, що розвиваються. Відтак одним із чинників затримки внутрішньоутробного розвитку плода (плодів) можна вважати виражену анемію (зниження вмісту гемоглобіну до 100 г/л).

Щодо обтяжливого впливу багатопліддя на завершення вагітності промовистими є дані, наведені в таблиці 2.

Вражає різниця найвищого ступеня достовірності в плані частоти настання термінових пологів у групах зіставлення: 81,5 % – при ОВ на противагу 56,3 % – при БВ (табл. 2). Багатоплідна вагітність, порівняно з одноплідною, частіше завершувалася передчасними пологамі в терміні 28-33 і 34-36 тижнів вагітності (табл. 2). Зазначимо, що вкрай ранні передчасні пологи (22-27 тижнів вагітності) спостерігалися лише у 2 (3,1 %) пацієнток із БВ і 3 (1,5 %) пацієнток з ОВ. Обмежена кількість спостережень унеможливає проведення статистичної обробки цих даних.

У 64 вагітних двійнятами пологи завершилися народженням 126 живих дітей: 73 (57,9 %) доношених і 53 (42,1 %) недоношених. Антенатальну загибель одного з двох плодів констатовано у двох вагітних із БВ. При ОВ після IVF & ET всі пацієнтки народили живих дітей: 159 (81,4 %) доношених і 36 (18,6 %) недоношених (табл. 2).

Обтяжливий вплив багатопліддя на перинатальні наслідки підтверджується також достовірною різницею між показниками частоти народження дітей масою тіла понад 2500 г. Так, якщо частка новонароджених при БВ масою тіла понад 2500 г становить 57,9 %, цей показник при ОВ досягає 81,7 % ($p < 0,001$). Проте при БВ, порівняно з ОВ, достовірно частіше народжуються діти масою тіла в межах 1000-1500 г, а також понад 1500 г, але менше за 2500 г ($p < 0,01$ та $p < 0,001$ відповідно). Частка новонароджених масою тіла меншою за 1000 г при БВ становить 3,2 % (4 із 126), при ОВ – 1,5 % (3 із 195). Отже, як при БВ, так і ОВ, йдеться про окремі випадки народження дітей масою тіла меншою за 1000 г (чотири та три випадки відповідно), що унеможливає проведення статистичного аналізу.

Викладені вище дані віддзеркалюють достовірну різницю між показниками перебігу та завершення вагітності після IVF & ET у групах зіставлення, тобто при ОВ та БВ.

Висновок

Таким чином, на перебіг вагітності після IVF & ET обтяжливо впливає багатопліддя. Це підтверджується достовірно більшою частотою загрози пізніх викиднів, затримки внутрішньоутробного розвитку плодів (плода), настання передчасних пологів, несприятливих перинатальних наслідків і підтверджується відповідними результатами порівняльних досліджень, проведених при одноплідній та багатоплідній вагітностях. Щодо обтяжливого впливу на перебіг вагітності істотне значення належить також анемії, що достовірно частіше розвивається при багатоплідній вагітності, порівняно з одноплідною.

Перспективи подальших досліджень. Удосконалення моніторингу за перебігом та завершенням вагітності після IVF & ET. З огляду на обтяжливий вплив багатопліддя на перебіг та завершення вагітності впровадження в практику селективного ембріотрансферу.

Література

1. Вдовиченко Ю.П. Беременность двойней – двойное требование к материнскому организму / Ю.П. Вдовиченко, С.И. Жук, О.В. Мельник // Здоровье женщины. – 2011. – № 1 (57). – С. 64-67.
2. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: Навчальний посібник / За заг. ред. проф. Ф.В. Дахна, чл.-кор. НАМН України проф. В.В. Камінського та проф. О.М. Юзька. – К., 2011. – 338 с.
3. Пренатальний консиліум – нагальна потреба сучасного акушерства / С.І. Жук, Є.С. Шуцько, Л.Д. Захурдава [та ін.] // Жін. лікар. – 2010. – № 4. – С. 22-25.
4. Камінський В.В. Багатоплідна вагітність: нові аспекти проблеми за умов застосування допоміжних репродуктивних технологій / В.В. Камінський, Л.І. Прокопів // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 6. – С. 85-92.
5. Основы репродуктивной медицины: практическое руководство / В.К. Чайка, И.Д. Гюльмамедова, О.Н. Долгошапка [и др.]; под ред. В.К. Чайки; Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького. – Изд. 2-е, испр. и доп. – Донецк: Лавис, 2011. – 895 с.
6. Подольський В.В. Застосування сучасних допоміжних репродуктивних технологій та їх значення для вирішення питань репродуктивного здоров'я / В.В. Подольський, Н.І. Раковська, В.М. Бадюк // Здоровье женщины. – 2009. – № 4. – С. 175-179.
7. Романенко Т.Г. Многоплодная беременность и роды: так ли это хорошо? / Т.Г. Романенко, А.В. Ткаченко // З турботою про жінку. – 2010. – № 4 (16). – С. 4-7.
8. Соловійов О. Багатоплодові вагітності з точки зору плода як складової перинатології / О. Соловійов // З турботою про жінку. – 2010. – № 4 (16). – С. 20-23.
9. Юзько О.М. Лікування безпліддя з використанням допоміжних репродуктивних технологій в Україні / О.М. Юзько, Т.А. Юзько: мат. XIII з'їзду акушерів-гінекологів України з міжнародною участю. – 2011, Одеса. – С. 967-970.
10. Elective single embryo transfer (eSET) policy in the first three IVF/ICSI treatment cycles / Aafke P.A. van Montfoort, John C.M. Dumoulin Jolande A. Land [et al.] // Human Reproduction. – 2005. – Vol. 20, № 2. – P. 433-436
11. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology and Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Elective single-embryo transfer // Fertility and Sterility. – 2012. – Vol. 97. – P. 835-842.
12. Reducing the incidence of twins from IVF treatments: predictive modelling from a retrospective cohort / Stephen A. Roberts, Linda McGowan, W. Mark Hirst // Human Reproduction. – 2011. – Vol. 20, № 3. – P. 569-575.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ МНОГОПЛОДНОЙ И ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ IN VITRO И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ В ПОЛОСТЬ МАТКИ

Л.И. Сегедий, О.И. Прокопив

Резюме. Представлены данные сравнительного клинико-статистического анализа показателей течения гестационного процесса и исходов беременности после IVF & ET у пациенток с многоплодной и одноплодной беременностью за период 2008-2012 годов. За исходными показателями (возрастной структурой, вариантами, факторами и длительностью бесплодия, проведенными протоколами контролируемой стимуляции яичников) группы сравнения статистически значимо не отличались. Установлено, что многоплодие оказывает отягощающее влияние на течение беременности после IVF & ET. Это подтверждается статистически достоверно большей, по сравнению с одноплодной беременностью, частотой угрозы поздних выкидышей, задержки внутриутробного развития плода (плодов), наступления преждевременных родов и неблагоприятных перинатальных последствий. Отягощающее влияние на течение многоплодной беременности усугубляется анемией, показатель частоты развития которой статистически значимо превышает этот показатель при одноплодной беременности.

Ключевые слова: оплодотворение in vitro, отягощающие факторы, многоплодная беременность, течение, перинатальные исходы.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MONOCYTESIS AND MULTIPLE GESTATION COURSE AFTER IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRIOTRANSFER

L.I. Shehedi^{1,2}, O.I. Prokopiv¹

Abstract. The data of comparative clinical and statistical analysis of gestation process and pregnancy outcome after IVF & ET in the observation period from 2008 through 2012 have been presented. For a set of initial parameters (age structure; cases, duration and infertility factors, the choice of controlled ovarian stimulation protocol) the studied groups did not differ. It has been concluded, that multiple gestation has a aggravating impact on pregnancies achieved in the result of IVF & ET, which was manifested in statistically more frequent, in comparison to monocytesis, cases of late miscarriage threat, intrauterine growth retardation of fetus (fetuses), preterm labour, adverse perinatal outcomes instances, which has been supported by the corresponding findings of the research in both monocytesis and multiple pregnancy groups. A substantial role in aggravating impact on pregnancy also refers to anemia, which statistically more frequently develops in women with a multiple gestation in comparison to those with monocytesis.

Key words: In vitro fertilization, multiple gestation, gestation course, aggravating factors perinatal outcomes

¹Lviv Regional Clinic Perinatal Center

²Medical Center "Intersono"

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 2 (70). – P. 94-98

Надійшла до редакції 13.03.2014 року