

Тактика прогнозування формування плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Я.А. Рубан

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: розроблення сучасної тактики прогнозування формування плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріали та методи. Було проведено контрольоване дослідження, у результаті якого сформовано дві групи: до 1-ї групи увійшли 190 пацієнток з одноплідною вагітністю, що настала у результаті застосування методів допоміжних репродуктивних технологій; до контрольної групи включено 30 пацієнток із одноплідною вагітністю, що настала спонтанно. Цих жінок спостерігали з ранніх термінів вагітності. Додатково пацієнтки отримали поглиблене клініко-лабораторне та функціональне обстеження за єдиним стандартом.

Результати. Отримані результати дозволили сформувати комплекс правил прогнозу розвитку плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода при одноплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій на підставі параметрів ультразвукового і гемостазіологічного досліджень. Розрахунок вірогідності формування плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода здійснюється індивідуально для кожного тижня вагітності з 6-го до 17-го включно способом, розробленим у процесі дослідження інформативних маркерів, характерних для даного терміну.

Заключення. Застосування розробленого нами комплексу правил дозволяє ефективно прогнозувати розвиток плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода до появи їхніх клінічних проявів і своєчасно застосовувати заходи профілактики даного ускладнення вагітності. Отримані результати дають нам право рекомендувати розроблену методику у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, затримка розвитку плода, прогнозування.

Tactics of forecasting of placental dysfunction and fetus arrest of development after auxiliary reproductive technologies

Ya.A. Ruban

The objective: to develop modern tactics of forecasting of placental dysfunction and a fetus arrest of development after auxiliary reproductive technologies.

Materials and methods. The controlled research as a result of which two groups are created was conducted: 1 group was made by 190 patients with one-fetal pregnancy which was caused by application of methods of auxiliary reproductive technologies. The control group was made by 30 patients with one-fetal pregnancy which came independently, they were under immediate observation from early durations of gestation. At these patients profound clinical-laboratory and functional examination according to the uniform standard was conducted.

Results. The received results allowed to create complex of rules of the forecast of placental dysfunction and fetus arrest of development at one-fetal pregnancy after auxiliary genesial technologies on the basis of parameters of ultrasonic and gemostaziological researches. Calculation of probability of placental dysfunction and an arrest of development of fetus is carried out individual for every week of pregnancy with 6 on 17 inclusive in the way on the basis of developed in the course of research, informative markers for this term.

Conclusion. Application of the developed complex of rules allows to prognosticate effectively placental dysfunction and fetus arrest of development before emergence of its clinical implications and in due time to apply measures of prophylaxis of this complication of pregnancy. The received results grant to us the right to recommend the developed technique in practical health care.

Key words: placental dysfunction, fetus arrest of development, forecasting.

Тактика прогнозирования формирования плацентарной дисфункции и задержки развития плода после применения вспомогательных репродуктивных технологий

Я.А. Рубан

Цель исследования: разработка своевременной тактики прогнозирования формирования плацентарной дисфункции и задержки развития плода после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы. Было проведено контролируемое исследование, в результате которого сформировано две группы: в 1-ю группу вошли 190 пациенток с одноплодной беременностью, наступившей в результате применения методов вспомогательных репродуктивных технологий; в контрольную группу включены 30 пациенток с одноплодной беременностью, наступившей самостоятельно. Эти женщины находились под наблюдением с ранних сроков беременности. Пациенткам было проведено углубленное клинико-лабораторное и функциональное обследование по единому стандарту.

Результаты. Полученные результаты позволили сформировать комплекс правил прогноза развития плацентарной дисфункции и задержки развития плода при одноплодной беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий на основе параметров ультразвукового и гемостазиологического исследований. Расчет вероятности формирования плацентарной дисфункции и задержки развития плода осуществлялся индивидуально для каждой недели беременности с 6-й по 17-ю включительно способом, разработанным в процессе исследования информативных маркеров, характерных для данного срока.

Заключение. Применение разработанного нами комплекса правил позволяет эффективно прогнозировать развитие плацентарной дисфункции и задержки развития плода до появления их клинических проявлений и своевременно принимать меры для профилактики данного осложнения беременности. Полученные результаты дают нам право рекомендовать разработанную методику к применению в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, задержка развития плода, прогнозирование.

Частота безплідних шлюбів у третьому тисячолітті підвищилась до 20% і має тенденцію до подальшого зростання [1, 2, 5]. З огляду на це, сучасні репродуктивні технології дозволяють сьогодні вирішити проблему безплідності родинним парам з низькими показниками репродуктивного здоров'я [3, 4]. Проте невдалі спроби допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), підвищення частоти втрат бажаної вагітності призводять до вимушеної зміни гормонального фону і зниження імунітету [5, 6]. До того ж більшість жінок, що мають спочатку виражені порушення у репродуктивній сфері, не здатні без кваліфікованої медичної допомоги виносити вагітність. До 40% маткових вагітностей не вдається врятувати [1–7].

Вагітності, що настали у результаті застосування ДРТ, мають більш високу частоту невиношування, багатоводдя, ризик виникнення вад розвитку плода, підвищений інфекційний індекс [1, 2] і, принаймні, формування плацентарної дисфункції (ПД) та затримки розвитку плода (ЗРП). Зазначене вище впливає на перинатальне благополуччя, а при переході до гострої клінічної форми загрожує життя матері і дитини [3, 6].

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій, присвячених проблемі вагітності і пологів після ДРТ, не можна вважати всі питання повністю вирішеними. Насамперед це стосується можливостей прогнозування розвитку ПД та ЗРП на ранніх термінах вагітності після програм ДРТ, чому і присвячено дане наукове дослідження.

Мета дослідження: розроблення сучасної тактики прогнозування розвитку ПД та ЗРП після застосування ДРТ.

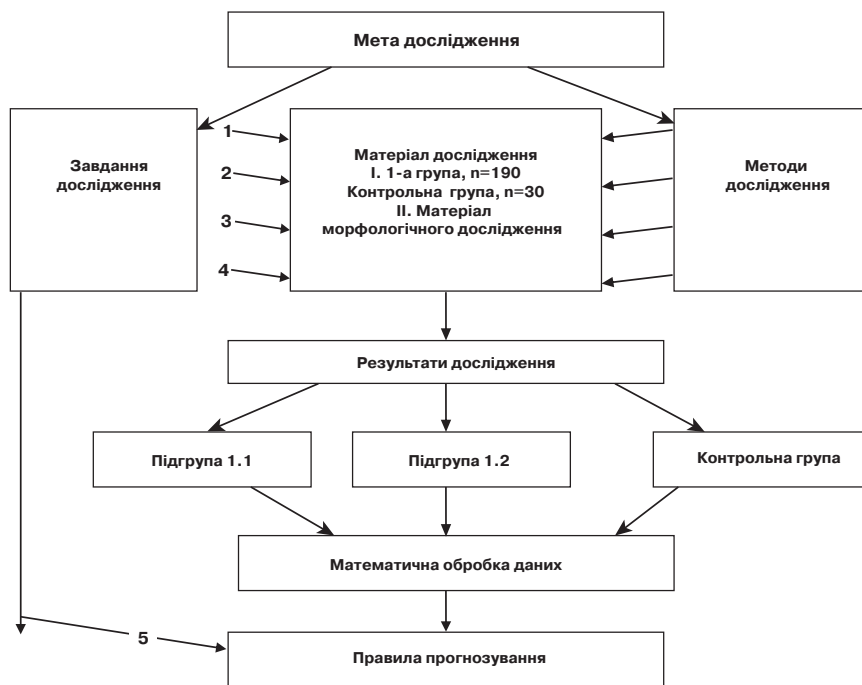
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено суцільне когортне контрольоване дослідження, у результаті якого сформовано дві групи: 1-у і контрольну.

До 1-ї групи увійшли 190 пацієнок із одноплідною вагітністю, що настала у результаті застосування методів ДРТ. Цих жінок спостерігали у клініці «Ісіда-IVF» (м. Київ), де і відбулось їхнє розродження у 2014–2016 рр. Усі жінки крім стандартного обстеження, що передбачене протоколом спостереження категорії вагітних групи високого ризику, пройшли ще і поглиблене обстеження з 6–8 до 16–17 тиж з інтервалом 3–4 тиж (залежно від терміну первинного звернення). Під час обстеження жінкам виконували розширене ультразвукове дослідження (УЗД) із розрахунком об'єму хоріона і визначенням показників резистентності кровотоку у маткових артеріях, проводили дослідження гормонального статусу, що включає есенціальні гормони вагітності (хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), естрадіол, прогестерон) і аналіз коагулограми.

В 11–12 тиж проводили «квадротест» (визначення β-ХГЛ, альфа-фетопротеїну – АФП, плацентарного фактора зростання – PlGF, пренатального розрахунку – PAPP-A) з метою розрахунку індивідуального ризику формування хромосомної патології плода і визначення групи ризику розвитку ЗРП та ПД.

До контрольної групи включено 30 пацієнок з одноплідною вагітністю, що настала спонтанно. Цих жінок особисто спостерігали з ранніх термінів вагітності. Додатково ці паці-



Дизайн дослідження

єнтки отримали поглиблене обстеження за єдиним стандартом, що і пацієнтки 1-ї групи.

Критерієм включення до 1-ї групи була наявність одноплідної вагітності, що настала у результаті застосування різних методів ДРТ. Критерієм включення до контрольної групи було наявність одноплідної вагітності, що настала спонтанно, а також відсутність у пацієнтки значущих репродуктивних і соматичних захворювань.

Критерієм виключення з обох груп була багатоплідність.

Усередині 1-ї групи ретроспективно виділена підгрупа пацієнок, перебіг вагітності яких ускладнився ПД та ЗРП, що було підтверджено під час проведення оцінювання стану дитини після пологів. Цих пацієнок було об'єднано у підгрупу 1.1 – 60 (31,6%) жінок. Решта пацієнок 1-ї групи об'єднана у підгрупу 1.2 «без ПД та ЗРП» – 130 (68,4%) жінок.

На підставі виявлених для конкретного терміну найбільш інформативних, чутливих і специфічних параметрів, що свідчать про можливе формування ПД та ЗРП у майбутньому, розроблений комплекс правил прогнозування розвитку ПД та ЗРП для кожного тижня одноплідної вагітності після програм ДРТ.

Дизайн дослідження представлений на малюнку.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані у процесі проведеного клінічного, інструментального і лабораторного обстеження дані було оброблено методами дискримінантного і кореляційного аналізу. Для кожного терміну вагітності було визначено найбільш чутливі і специфічні щодо прогнозу розвитку ПД і ЗРП маркери (таблиця).

На їхній підставі було розроблено правила прогнозу розвитку ПД і ЗРП для кожного тижня одноплідної вагітності з 6-го до 17-го включно, що дозволяють розрахувати прогноз індивідуально у конкретному випадку з визначеною для даного терміну ефективністю. Ефективність застосування цього комплексу правил після його перевірки на екзменаційній вибірці пацієнок становила 86%.

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Розрахунок розвитку ПД і ЗРП у пацієток після застосування ДРТ

Явка	Термін, тиж	Вирішальне правило	Інтерпретація
1	6	4,27V-3,15	>0 – ПД і ЗРП, <0 – N Чутливість: 85% Специфічність: 94% Ефективність: 93%
2	7	0,18SD+2,34RD+0,11SS+5,23RS-7,14	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 82% Специфічність: 95% Ефективність: 87%
3	8	2,87V-3,99	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 97% Специфічність: 91% Ефективність: 93%
4	9	36,51RS-3,90SS-5,87	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 91% Специфічність: 88% Ефективність: 90%
5	10	0,07V+15,60RS-11,15	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 94% Специфічність: 92% Ефективність: 91%
6	11	0,57V-5,72	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 74% Специфічність: 90% Ефективність: 83%
7	12	0,08V+SD-0,04SS+2,83	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 90% Специфічність: 87% Ефективність: 90%
8	13	0,21V+3,10RD-5,59	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 51% Специфічність: 90% Ефективність: 75%
9	14	0,36AP-11,04	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 85% Специфічність: 90% Ефективність: 88%
10	15	0,03V-1,38SS+20,94RS-9,51	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 90% Специфічність: 92% Ефективність: 90%
11	16	1,35FG-0,02V-5,75	>0 – ПД і ЗРП, <0 – N Чутливість: 91% Специфічність: 92% ефективність: 95%
12	17	1,90RD+55,52RS-3,85SD-4,73SS-9,28	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 92% Специфічність: 88% Ефективність: 91%

Примітки: V – об'єм хоріона, SD – s/d справа (систоло-діастолічне відношення), SS – s/d зліва, RD – Ri справа (індекс резистентності), RS – Ri зліва, AP – АПТЧ (активований протромбіновий час), FG – ФГ (фібриноген).

Отже, вагітність, що настала у результаті застосування ДРТ, належить до категорії високого ризику щодо розвитку ПД та ЗРП. Це зумовлено як особливостями контингенту пацієток, їхнього акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезу, стану репродуктивної системи цих жінок і їхніх статевих партнерів, що формують статус безплідності, так і специфічними особливостями процедури ДРТ, що штучно заповнює дефект природного механізму настання вагітності у конкретній подружній парі.

Генез ПД та ЗРП у вагітних після застосування ДРТ завжди первинний, що підтверджується комплексом макро- і мікрмор-

фологічних змін посліду, які виявляють при патогістологічному дослідженні. Патоморфологічна картина посліду визначається співвідношенням ступеня вираженості аномалій розвитку посліду, що характеризує його морфофункціональну лабільність, і компенсаторно-приспосувальних реакцій, опосередкованих судинною системою фетоплацентарного комплексу.

Терміни маніфестації і тяжкість клінічних проявів ПД та ЗРП також певною мірою визначаються адекватністю функціонування системи кровообігу, що притаманна діяльності людини та є індикатором на рівні системної гемодинаміки матки–плаценти–плода.

Відповідно чинниками найбільш високого ризику розвитку ПД і ЗРП є:

- системна судинна патологія (артеріальна гіпертензія);
- репродуктивна патологія, що супроводжується вираженими змінами ангіоархитектоники матки (міома і ендометріоз);
- аномалії судин пуповини (єдина артерія пуповини), що належать до порушень у басейні плодового кровотоку.

Чинником ризику, за даними дослідження, є також використання «складної» репродуктивної технології, зокрема застосування інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ІКСІ). При цьому має значення як вища вірогідність розвитку аномалій структурних компонентів посліду у результаті заміщення більшої кількості етапів природного механізму настання вагітності штучними маніпуляціями, так і передбачуваний більш виражений ступінь соматичних і репродуктивних порушень здоров'я пацієнток, лікування яких потребувало залучення додаткових технологій.

Подолання низки об'єктивних перешкод розвитку вагітності, зумовлених особливостями індивідуального статусу безплідності конкретної пацієнтки і застосованої у її випадку технології, підтверджується ознаками активації компенсаторно-приспосувальних механізмів плаценти, виражених ще з ранніх термінів після програм ДРТ, і системи гемостазу, що є однією з адаптаційних систем організму.

При цьому у пацієнток з ПД і ЗРП ступінь вираженості даних змін у ранні терміни більша, ніж у пацієнток, що мають нормальні масо-зростові показники дітей при народженні.

Підвищення рівня есенціальних гормонів вагітності є, з одного боку, одним з компонентів «несприятливого середовища» розвитку вагітності після застосування ДРТ. Це призводить разом з наведеними вище особливостями до високої частоти загрози викидня у ранні терміни та є чинником розвитку ПД, дія якого опосередкована через регулювальники зростання, що впливають на процеси формування ангіогенезу у плаценті.

Отримані результати дозволили сформувати комплекс правил прогнозу формування ПД і ЗРП при одноплідній вагітності після застосування ДРТ на підставі параметрів ультразвукового і гемостазіологічного досліджень. Розрахунок вірогідності ПД та ЗРП здійснюється індивідуально для кожного тижня вагітності з 6-го до 17-го включно способом, розробленим у процесі дослідження інформативних маркерів, характерних для даного терміну.

ВИСНОВКИ

Отже, здійснивши всі належні дослідження, можна остаточно констатувати, що застосування розробленого нами комплексу правил дозволяє ефективно прогнозувати розвиток ПД і ЗРП до появи їхніх клінічних проявів і своєчасно вжити заходів профілактики даного ускладнення вагітності. Отримані результати дають нам право рекомендувати використання розробленої методики у практичній охороні здоров'я.

Сведения об авторе

Рубан Яна Антоновна – Кафедра акушерства, гинекології і перинатології Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Башмакова Н.В., 2018. К обоснованию профилактики плацентарной недостаточности при беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий // Уральский медицинский журнал : 12 : 49-54.
2. Бызова Т.Е., 2017. К обоснованию УЗИ-мониторинга ранних сроков беременности, наступившей после вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник Российского университета дружбы народов : 7 : 110-116.
3. Радзинский В.Е. 2016. Плацентарная недостаточность у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология: 1: 11-16.
4. Сидорова И.С., Макаров И.О., 2016. Плацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. М.: Знание: 126.
5. Чайка В.К., 2013. Основы репродуктивной медицины: практическое руководство. Донецк: Альматео: 275-321.
6. Трапезникова Ю.М., 2017. Поиск ранних ультразвуковых маркеров осложненного течения и неблагоприятного исхода беременности, наступившей после вспомогательных репродуктивных технологий // Уральский медицинский журнал : 10 : 21-26.
7. Янчук Т.В., 2018. Сравнительный анализ течения и исходов беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий при различных вариантах гормональной поддержки // Акушерство и гинекология: 5 : 139-144.

Статья поступила в редакцию 16.07.2019