

# Оптимізація тактики ведення вагітності та ранніх передчасних пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій

А.С. Мандрикова

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

**Мета дослідження:** зниження частоти перинатальних ускладнень у жінок з ранніми передчасними пологами після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано перебіг 130 одноплідних вагітностей у жінок з відновленою фертильністю після використання лікувальних програм ДРТ, які закінчилися ранніми передчасними пологами (РПП). Проведено дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів та вмісту активаційних маркерів лімфоцитів периферійної крові за допомогою методу чотирьохспектральної кольорової лазерної проточної цитометрії та набору моноклональних антитіл. Методом твердофазного імуоферментного аналізу визначено концентрацію цитокінів IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-17A, IL-17F, IL-21 та IL-22 у сироватці крові вагітних. Матеріалом для вивчення та аналізу морфофункціонального стану фетоплацентарного комплексу були результати патоморфологічного дослідження послідів усіх випадків РПП. За результатами даних досліджень встановлено частоту, структуру і провідні причини РПП після застосування ДРТ, оптимізовано тактику ведення індукованої вагітності високого акушерського ризику, сформульовано практичні рекомендації для впровадження у практичну медицину України.

**Результати.** Для впровадження у практичну медицину України з метою зниження частоти перинатальних ускладнень та ефективного надання акушерсько-гінекологічної допомоги рекомендуємо включити у клінічний протокол ведення вагітності високого акушерського ризику у жінок після програм ДРТ наступні положення:

1. Для прогнозування ризику РПП у жінок після застосування ДРТ в діагностичний алгоритм необхідно додатково включати визначення основних показників цитокінового профілю сироватки крові:

- прозапальних сироваткових цитокінів IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-18;
- протизапального регуляторного цитокіну IL-10;
- кількісних показників NK-клітин з фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, лімфоцитів CD94<sup>+</sup> і трансферину CD71 периферійної крові.

2. Використання медикаментозної корекції:  
– мікронізований прогестерон (200 мг/добу).

3. У терміни гестації 28–33 тиж у разі передчасного розриву плодових оболонок оптимальною та ефективною є очікувальна тактика ведення вагітності тривалістю 5 діб з подальшим розродженням жінок через природні пологові шляхи, що надає змогу досягнути максимально імовірного ступеня зрілості легень плода за мінімального ризику висхідного інфікування у новонароджених.

**Заключення.** Ефективність удосконаленого нами алгоритму полягає у суттєвому зниженні у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій частоти ранніх передчасних пологів (у 2,8 разу), плацентарної дисфункції (у 2,3 разу), передчасного розриву плодових оболонок

(у 2,1 разу), дистресу плода (у 3,6 разу), абдомінального розродження (у 2,9 разу) та реалізації інтраамніонального інфікування (у 2,6 разу;  $p < 0,05$ ). Сумарна захворюваність новонароджених у ранній неонатальний період знизилася у 2,4 разу, а перинатальні втрати були відсутні.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, ранні передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, маркери активації лімфоцитів, цитокіни.

Несприятливі динамічні зміни демографічних показників ставлять проблему збереження репродуктивного здоров'я населення у ряд найважливіших та пріоритетних напрямів сучасної медицини. В Україні кожна п'ята подружня пара потребує медичної допомоги з приводу безплідності. Серед провідних причин негативної тенденції виділяють наступні: вплив стресових факторів, які суттєво знижують оваріальний резерв, ранній початок статевого життя з частотою зміною статевих партнерів, високий відсоток екстрагенітальної патології та нераціональне використання контрацепції. Упровадження у повсякденну лікарську практику сучасних методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) відкрило нові можливості для вирішення однієї з найбільш актуальних проблем акушерства – лікування безплідності у шлюбі з низьким репродуктивним потенціалом.

Вагітність, яка настала внаслідок застосування ДРТ, належить до категорії високого ризику і відрізняється долею акушерських ускладнень та значною частотою ранніх передчасних пологів, а самі методи ДРТ називають «методами відчаю». За останнє десятиріччя, незважаючи на значний прогрес і досягнення у галузях репродуктивної медицини та перинатології, не вдається знизити частоту ранніх передчасних пологів (РПП) після програм ДРТ. Питома вага недоношування індукованої вагітності у структурі акушерської патології залишається стабільною, коливаючись від 7,8 до 11%.

Однією з основних причин РПП у жінок після застосування ДРТ є передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), який ускладнює перебіг гестаційного процесу у 36% випадків від загальної кількості ПП у термінах 28–33 тиж серед даного контингенту вагітних. Комплекс акушерських проблем, пов'язаний з недоношуванням вагітності після застосування ДРТ у жінок з відновленою фертильністю, потребує удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів з метою профілактики РПП і асоційованих з ними перинатальних ускладнень.

Обґрунтуванням актуальності обраного наукового напрямку є відсутність єдиних стандартів ведення вагітності високого акушерського ризику у жінок після програм ДРТ, що пояснює дискусійність даного аспекту у практичній медицині України та антенатальній охороні плода.

**Мета дослідження:** зниження частоти перинатальних ускладнень у жінок з РПП після застосування ДРТ на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Клінічна база – Київський міський пологовий будинок № 1.

Проаналізовано перебіг 130 одноплідних вагітностей у жінок з відновленою фертильністю після використання лікувальних програм ДРТ, які закінчилися РПП. Учасниць дослідження було розподілено на дві групи залежно від обраної тактики ведення вагітності та пологів. Основним правилом для вибору тактики ведення вагітності та пологів у жінок досліджуваних груп було об'єктивне оцінювання ступенів перинатального і акушерського ризику.

До I групи увійшли 50 вагітних з ПРПО після відновлення фертильності методами ДРТ. Для цих пацієнток було обрано вдосконалений нами алгоритм і очікувальну тактику, яка передбачає пролонгування вагітності протягом 5 діб (проведення антибіотикотерапії, профілактики РДС плода, токолітичної терапії) з наступним розродженням *per vias naturales*. У разі виникнення ургентних показань з боку вагітної чи плода жінки були розроджені шляхом ургентного кесарева розтину.

До II групи увійшли 30 вагітних з ПРПО після відновлення фертильності методами ДРТ, яким було проведено загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи.

У групу контролю були включені 50 вагітних з РПП після відновлення фертильності методами ДРТ з непорушеною цілісністю плодових оболонок. Пологи велись *per vias naturales* згідно з клінічними протоколами.

Антенатальна діагностика стану плода включала ультразвукову фетометрію, плацентометрію, оцінювання індексу амніотичної рідини, біофізичного профілю плода, стану матково-плацентарного кровотоку, доплерографічне вимірювання кривих швидкостей кровотоку в артерії пуповини, аорті плода і середній мозковій артерії.

Незалежно від обраної тактики ведення вагітності та пологів, жінкам із загрозою РПП і ранньою пологовою діяльністю, що розпочалася, під час госпіталізації в акушерський стаціонар проводили токолітичну терапію за відсутності протипоказань. Як препарати вибору були застосовані  $\beta_2$ -адреноміметики у режимі масивного чи підтримувального токолізу залежно від акушерської ситуації. Для зниження ступеня вираженості побічних ефектів  $\beta_2$ -адреноміметиків використовували селективні блокатори кальцієвих каналів. Магнію сульфат з метою токолітичної терапії не використовували. Науково доведено, що магнію сульфат не має вираженої токолітичної активності і не попереджує РПП, а майже у три рази підвищує постнатальну смертність. Профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода здійснювали внутрішньом'язовим введенням синтетичних глюкокортикоїдів – 6 мг кожні 12 год чотириразово (на курс 24 мг) за стандартною схемою. Повторні курси профілактики не проводили.

У разі неефективного токолізу, який проводили за наведеною вище схемою, та спонтанного розвитку пологової діяльності пологи вели консервативно, дотримуючись загальноприйнятих принципів ведення передчасних пологів згідно з клінічними протоколами МОЗ України № 628, 782 «Передчасні пологи» та «Передчасний розрив плодових оболонок». З метою профілактики і корекції дискоординованої пологової діяльності, а також для зниження пологового травматизму матері та плода, проводили знеболювання пологів шляхом використання епідуральної анестезії (ЕДА).

Для вивчення особливостей цитокінового профілю та аналізу його ролі у предикції РПП було проведено дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів і вмісту лімфоцитарних маркерів активації у периферійній крові за допомогою метода чотирьох-спектральної кольорової лазерної проточної цитометрії та набору моноклональних антитіл. Методом твердофазного імуноферментного аналізу визначали концентрацію цитокінів IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-17A, IL-17F, IL-21 та IL-22 у сироватці крові вагітних. Основа аналізу базується на взаємодії сироваткових цитокінів із специ-

фічним до них моноклональним антитілом, яке імібілізоване на твердій фазі. Розрахунок концентрації цитокіну у досліджуваних зразках здійснюється за допомогою калібрувальної кривої з вимірюванням оптичної щільності забарвленого розчину. Антитіла визначали за допомогою метода імуноферментного аналізу для виявлення антитіл класів IgG, IgA та IgM у комплексі з рекомбінантним  $\beta_2$ -глікопротеїном людини.

Матеріалом для вивчення та аналізу морфофункціонального стану фетоплацентарного комплексу були результати патоморфологічного дослідження усіх випадків РПП. Проводили макроскопічне, мікроскопічне та загальне гістологічне дослідження послідів. Органометричні показники оцінювали за результатами вимірювання маси плаценти, її розмірів, товщини, розраховували плацентарно-плодовий коефіцієнт.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати даних досліджень свідчать, що основними факторами ризику ініціації ранньої передчасної пологової діяльності в обстежуваного контингенту жінок ( $p < 0,05$ ) є:

- передчасний розрив плодових оболонок (36%),
- імунологічні порушення цитокінового балансу (68,4%),
- запальні захворювання сечостатевої системи (51,8%),
- поєднана екстрагенітальна патологія (73,9%).

Морфофункціональні особливості стану фетоплацентарного комплексу у жінок після застосування ДРТ характеризуються:

- високою частотою диспластичних процесів із проявами альтерації (57%),
- дисоційованим дозріванням ворсин вільозного дерева (33,8%),
- склерозом строми ворсин (11,2%),
- дисциркуляторними порушеннями (15,9%),
- достовірним зниженням площі експресії ендотеліальних маркерів CD34 ( $p < 0,05$ ) та NOS-3 ( $p < 0,001$ ).

Це свідчить про порушення васкуляризації ворсинчастого хоріона зі зниженням функціональної активності плаценти на тлі передчасного розриву плодових оболонок.

Провідні особливості цитокінового профілю сироватки крові жінок після програм ДРТ характеризуються повною переорієнтацією вектора направленості імунологічної толерантності у бік гіперреактивної запальної відповіді Th1-типу з подальшою ініціацією аутоагресії материнської імунної системи щодо плода, підвищенням вмісту прозапальних сироваткових цитокінів, пригніченням синтезу протизапального регуляторного цитокіну IL-10, відсутністю моделювальної перебудови імунної системи та зривом фетопротективного механізму.

Перинатальні наслідки РПП у жінок після застосування ДРТ характеризуються достовірно високою частотою:

- респіраторного дистрес-синдрому новонароджених (37%),
- гіпербілірубінемії (52,4%),
- розладів метаболічних функцій (37,9%),
- реалізації внутрішньоутробного інфікування (55,4%),
- постгіпоксичної енцефалопатії (34,1%).

Усе це зумовлює високу частоту перинатальних втрат – 31,7%.

Для впровадження у практичну медицину України з метою зниження частоти перинатальних ускладнень та ефективного надання акушерсько-гінекологічної допомоги рекомендуємо включити у клінічний протокол ведення вагітності високого акушерського ризику у жінок після програм ДРТ наступні положення:

1. Для прогнозування ризику РПП у жінок після застосування ДРТ у діагностичний алгоритм необхідно додатково включати визначення основних показників цитокінового профілю сироватки крові:

- прозапальних сироваткових цитокінів IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-18;

– протизапального регуляторного цитокину IL-10;  
 – кількісних показників NK-клітин з фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, лімфоцитів CD94<sup>+</sup> і трансферину CD71 периферійної крові.

2. Використання медикаментозної корекції:

– мікронізований прогестерон (200 мг/добу).

3. У терміні гестації 28–33 тиж у разі передчасного розриву плодових оболонок оптимальною та ефективною є очікувальна тактика ведення вагітності тривалістю 5 діб з подальшим розродженням жінок через природні родові шляхи, що надає змогу досягнути максимально імовірного ступеня зрілості легень плода за мінімального ризику висхідного інфікування у новонароджених.

### Оптимизация тактики ведения беременности и ранних преждевременных родов у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий

**A.S. Мандрикова**

**Цель исследования:** снижение частоты перинатальных осложнений у женщин с ранними преждевременными родами после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на основании усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

**Материалы и методы.** Проанализировано течение 130 одноплодных беременностей у женщин с восстановленной фертильностью после использования лечебных программ ВРТ, которые закончились ранними преждевременными родами (РПП). Проведено исследование субпопуляционного состава лимфоцитов и содержания активационных маркеров лимфоцитов периферической крови с помощью метода четырехцветной лазерной проточной цитометрии и набора моноклональных антител. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определены концентрации цитокинов INF- $\gamma$ , IL-4, IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 в сыворотке крови беременных. Материалом для изучения и анализа морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса были результаты патоморфологического исследования последов всех случаев РПП. По результатам данных исследований установлено частоту, структуру и ведущие причины РПП после программ ВРТ, оптимизировано тактику ведения индуцированной беременности высокого акушерского риска, сформулированы практические рекомендации для внедрения в практическую медицину Украины.

**Результаты.** Для внедрения в практическую медицину Украины с целью снижения частоты перинатальных осложнений и эффективного оказания акушерско-гинекологической помощи рекомендуем включить в клинический протокол ведения беременности высокого акушерского риска у женщин после программ ВРТ следующие положения:

1. Для прогнозирования риска РПП у женщин после применения ВРТ в диагностический алгоритм необходимо дополнительно включать определение основных показателей цитокинового профиля сыворотки крови:

- провоспалительных сывороточных цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-18;
- противовоспалительного регуляторного цитокина IL-10,
- количественных показателей NK-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, лимфоцитов CD94<sup>+</sup> и трансферина CD71 периферической крови.

2. Использование медикаментозной коррекции:

- микронизированный прогестерон (200 мг/сут).

3. В сроке гестации 28–33 нед при преждевременном разрыве плодных оболочек оптимальной и эффективной является выжидательная тактика ведения беременности продолжительностью 5 сут с последующим родоразрешением женщин через естественные родовые пути, что дает возможность достичь максимально возможной степени зрелости легких плода при минимальном риске восходящего инфицирования у новорожденных.

**Заключение.** Эффективность усовершенствованного нами алгоритма заключается в существенном снижении у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий частоты ранних преждевременных родов (в 2,8 раза), плацентарной дисфункции (в 2,3 раза), преждевременного разрыва плодных оболочек (в 2,1 раза), респираторного дистресс-синдрома плода (в 3,6 раза), абдоминального родоразрешения (в 2,9 раза) и реализации интраамниального инфицирования (в 2,6 раза;  $p < 0,05$ ). Суммарная заболеваемость новорожденных в ранний неонатальный период снизилась в 2,4 раза, а перинатальные потери отсутствовали.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, ранние преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, маркеры активации лимфоцитов, цитокины.

### ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать, що ефективність удосконаленого нами алгоритму полягає у суттєвому зниженні у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій частоти ранніх передчасних пологів (у 2,8 разу), плацентарної дисфункції (у 2,3 разу), передчасного розриву плодових оболонок (у 2,1 разу), дистресу плода (у 3,6 разу), абдоминального розродження (у 2,9 разу) та реалізації інтраамніального інфікування (у 2,6 разу;  $p < 0,05$ ). Сумарна захворюваність новонароджених у ранній неонатальний період знизилася у 2,4 разу, а перинатальні втрати були відсутні.

### Optimization of pregnancy tactics and early preterm labor in women after assisted reproductive technologies

**A.S. Mandrykova**

**The objective:** reduction of the frequency of perinatal complications in women with early preterm labor after the ART, based on the improvement and implementation of the algorithm for diagnostic and therapeutic and prophylactic measures.

**Materials and methods.** We analyzed the course of 130 single-pregnancy pregnancy women with restored fertility after the use of therapeutic assisted reproductive technologies programs that ended with early premature births. The study of the subpopulation composition of lymphocytes and the content of activation markers of peripheral blood lymphocytes was performed using the method of quadratic color laser flow cytometry and a set of monoclonal antibodies. The concentration of cytokines IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-17A, IL-17F, IL-21 and IL-22 in serum of pregnant women was determined by solid-phase immunoassay analysis. The material for studying and analyzing the morpho-functional state of the fetoplacental complex was the results of pathomorphological study of the litter in all cases of early premature birth. By our own research, we established the frequency, structure and leading causes of early premature birth after assisted reproductive technologies, optimized the tactics of conducting induced pregnancies of high obstetric risk, formulated practical recommendations for implementation in practical medicine of Ukraine.

**Results.** For introduction into practical medicine of Ukraine with the purpose of decreasing the frequency of perinatal complications and effective provision of obstetric and gynecological care, we recommend that the following provisions be included in the clinical protocol for the management of pregnancy of high obstetric risk in women after assisted reproductive technologies:

1. To predict the risk of early premature birth in women after ancillary reproductive technologies, the diagnostic algorithm should additionally include the definition of the main indicators of the serum cytokine profile:

- proinflammatory serum cytokines IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-18;
- anti-inflammatory regulatory cytokine IL-10,
- quantitative indicators of NK cells with the phenotype CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD94<sup>+</sup> lymphocytes and peripheral blood CD71 transferrin.

2. Use of medication correction:

- Micronized progesterone (200 mg/day).

3. At the gestational age of 28–33 weeks, with the premature rupture of the membranes optimal and effective is the expectant management of pregnancy for 5 days with subsequent delivery of women through the natural birth canal, which makes it possible to achieve the maximum possible degree of maturity of the fetus with a minimum risk of ascending infection in newborns.

**Conclusions.** The effectiveness of our improved algorithm is a significant reduction in women after assisted reproductive technologies, early preterm labor (2,8 times), placental dysfunction (2,3 times), premature rupture of the membranes (in 2, 1 time), fetal distress (3,6 times), abdominal degeneration (2,9 times) and implementation of intraamniotic infections (2,6 times;  $p < 0,05$ ). The total morbidity of newborns in the early neonatal period decreased 2.4 times, and perinatal losses were absent.

**Key words:** assisted reproductive technologies, RPP, PRPO, markers of activation of lymphocytes, cytokines.

**Сведения об авторе**

**Мандрикова Алиса Сергеевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 965-72-62. E-mail: [alisa-lakky@ukr.net](mailto:alisa-lakky@ukr.net)

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Вдовиченко Ю.П. Влияние длительного безводного промежутка на раннюю неонатальную смертность при преждевременном излитии околоплодных вод и недоношенной беременности: [сб. науч. трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины]. – К.: Феникс, 2015. – С. 483–486.
2. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я. Калинка, В.М. Сидельникова // Здоровье Украины. – 2017. – № 5/1. – С. 35.
3. Вітюк А.Д. Репродуктивна функція жінок з патологією щитоподібної залози, яких лікують за програмою допоміжних репродуктивних технологій / А.Д. Вітюк, О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 1. – С. 91–94.
4. Вдовиченко Ю.П. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок після медикаментозної корекції гормональної дисфункції яєчників / Ю.П. Вдовиченко, Д.А. Беглице // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 6. – С. 84–87.
5. Маркін Л.Б. Терапія невиношування вагітності з ендокринним безпліддям в анамнезі / Л.Б. Маркін, Г.Б. Семенина // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – № 2. – С. 110–111.
6. Романенко Т.Г. Профілактика преждевременных родов с использованием препарата Магне-В6 / Т.Г. Романенко, Е.В. Форостяная // Репродуктивное здоровье женщины. – 2013. – № 3 (15). – С. 35–37.

*Статья поступила в редакцию 14.06.2018*