

Статья поступила в редакцию 17.12.2021 г.

Островская О.В., Баринов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Турчанинов Д.В.

Омский государственный медицинский университет,
БУЗОО Областная клиническая больница,
г. Омск, Россия,
АО Группа компаний Медси,
г. Москва, Россия

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВРТ У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ

Одной из основных проблем современного акушерства у беременных, в том числе и после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), является разработка эффективных мер профилактики материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. На сегодняшний день имеется достаточное количество регламентирующих документов, позволяющих пролонгировать беременность, однако алгоритмы ведения беременных после ВРТ недостаточно совершенны, имеется ряд нерешенных вопросов, в связи с чем интерес представляет комбинированный подход к ведению беременности после ВРТ.

Цель исследования – оптимизировать тактику ведения беременных и улучшить исход родов у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия.

Материалы и методы. Обследовано 149 беременных с эндокринным фактором бесплодия после ВРТ с одноплодной беременностью, которые были разделены на 3 группы. Основную группу (I) составили 60 женщин с комплексным подходом к ведению беременности (все беременные получали микронизированный прогестерон в сочетании с акушерским пессарием Dr Arabin). Группу сравнения II (n = 49) составили беременные с применением только микронизированного прогестерона. В группу контроля III (n = 40) вошли беременные с ретроспективным анализом течения беременности.

Результаты исследования. Анализ течения беременности выявил значимые различия по частоте угрозы прерывания беременности: в основной группе 69,9 % (42/60), в группе сравнения – 44,8 % (22/49) ($p = 0,002$). Наиболее частым осложнением беременности в основной группе явилось развитие умеренной и тяжелой преэклампсии – 15,0 % (9/60), как результат последствия формирования плаценты на низких значениях PIGF – 16,4 пг/мл. Выявлены различия по частоте РПР: в основной группе – 3,3 %, в группе сравнения – 16,3 % ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,017$), что выше в 4,9 раза. В группе контроля – 17,5 %, что в 5,3 раза выше основной группы ($p < 0,05$, $\chi^2 = 2,995$).

Определено среднее значение переднего маточноцервикального угла у женщин с ПР – 98,4° (87-104°) в основной группе (15/60) и 97,5° (85-105°) в группе сравнения II (15/49). Интервал значения переднего маточноцервикального угла, угрожаемого по развитию ПР, может быть принят 98,0° (85-105°).

Заключение. Комплексный подход позволяет снизить частоту ранних ПР в 4,9 раза в сравнении с группой сравнения ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,017$), и в 5,3 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$, $\chi^2 = 2,995$), и получить доношенных детей в 1,8 раза чаще в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$).

Ключевые слова: беременность после ВРТ; эндокринное бесплодие; акушерский пессарий; преждевременные роды; PIGF; маточноцервикальный угол

Ostrovskaya O.V., Barinov S.V., Shamina I.V., Tirskaia YU.I., Turchaninov D.V.

Omsk State Medical University,
Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia
JSC Medsi Group of Companies, Moscow, Russia

OPTIMIZATION OF MANAGEMENT TACTICS FOR PREGNANT WOMEN AFTER USING ART IN WOMEN WITH ENDOCRINE FACTOR INFERTILITY

One of the main problems of modern obstetrics in pregnant women, including after ART, is the development of effective measures for the prevention of maternal and perinatal morbidity and mortality. To date, there is a sufficient number of regulatory documents that allow prolonging pregnancy, however, the algorithms for managing pregnant women after ART are not perfect enough, there are a number of unresolved issues, and therefore a combined approach to pregnancy management is of interest after ART.

The aim of the study is to optimize the management of pregnant women and improve the outcome of childbirth in pregnant women after ART with endocrine factor infertility.

Materials and methods. We examined 149 pregnant women with endocrine factor infertility after ART with singleton pregnancies, which were divided into 3 groups. The main group (I) consisted of 60 women with an integrated approach to pregnancy management (all pregnant women received micronized progesterone in combination with the Dr. Arabin obstetric

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-45-52

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

пессарий). Сравнительная группа II ($n = 49$) состояла из беременных женщин, использующих только микронизированный прогестерон. Контрольная группа III ($n = 40$) включала беременных женщин с ретроспективным анализом течения беременности.

Research results. Анализ течения беременности выявил значительные различия в частоте угрозы прерывания беременности: в основной группе 69,9 % (42/60), в сравнительной группе – 44,8 % (22/49) ($p = 0,002$). Наиболее частым осложнением беременности в основной группе было развитие умеренной и тяжелой преэклампсии – 15,0 % (9/60), в результате чего произошло формирование плаценты с низким уровнем ПИГФ – 16,4 пг/мл. Различия в частоте РПД были выявлены: в основной группе – 3,3 %, в сравнительной группе – 16,3 % ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,017$), что в 4,9 раза выше. В контрольной группе – 17,5 %, что в 5,3 раза выше, чем в основной группе ($p < 0,05$, $\chi^2 = 2,995$).

Среднее значение угла передней шейки матки у женщин с РПД составило 98,4° (87–104°) в основной группе (15/60) и 97,5° (85–105°) в сравнительной группе II (15/49). Интервал значений угла передней шейки матки, угрожающий развитием РПД, составил 98,0° (85–105°).

Conclusion. Интегрированный подход позволил снизить частоту раннего РПД в 4,9 раза по сравнению с сравнительной группой ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,017$), и в 5,3 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, $\chi^2 = 2,995$), а также получить доношенных детей в 1,8 раза чаще по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Key words: беременность после АРТ; эндокринная бесплодность; акушерский пессарий; преждевременные роды; ПИГФ; угол шейки матки

В последние десятилетия во многих странах мира отмечается рост бесплодных браков. Согласно данным литературных источников, более 30 млн в мире и 4,5 млн в России супружеских пар страдает бесплодием [1]. Несмотря на имеющиеся эффективные методы лечения современной медицины, ведутся разработки новых методов и алгоритмов лечения бесплодия, среди которых особо актуальны вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) [2].

По данным разных авторов, репродуктивные потери при индуцированной беременности составляют от 30 до 60 % [3]. Беременность, наступившая в результате программ ВРТ, имеет высокий риск осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов, таких как многоплодие, невынашивание, преждевременные роды (ПР), развитие плацентарной недостаточности (ПН) и преэклампсии, рождение маловесных детей [1, 2, 4]. В исследованиях А.В. Лебедево показано, что беременность после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) осложняется невынашиванием в 77,5 % случаев при одноплодной и в 94,4 % при многоплодной беременности, что позволяет отнести данных беременных к группе высокого риска [3, 4].

Женщины с индуцированной беременностью имеют различные факторы риска, влияющие на исход беременности: возраст, гормональные нарушения, отягощенный гинекологический и соматический анамнез, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и др. [3]. Так, одним из путей снижения частоты невынашивания является своевременное выявление и устранение ИЦН, на долю которой приходится от 14 до 65 % в структуре ПР [4]. В настоящее время в развитых странах мира накоплен опыт хирургической коррекции ИЦН с применением акушерских пессариев. Доступные рандомизированные и нерандомизированные исследования указывают на эффективность акушерского пессария (уровень доказательности Ib) в предотвращении ПР [4]. Преимуществом данного метода является его безопасность, атравматичность, возможность введения в амбулаторных условиях [5].

Другим методом снижения частоты ПР, по данным мировой литературы и собственных исследований, является назначение прогестерона в группе высокого риска. Частота повторных ПР в когорте

данных беременных снижалась на 35 % (уровень доказательности A-Ib) [6, 7].

Интерес представляет оценка эффективности комбинированного подхода к лечению, а именно, применения акушерского пессария Dr Agabin в сочетании с микронизированным прогестероном в отношении пролонгирования процесса гестации, и снижения частоты ПР в группе высокого риска. Одной из основных проблем современного акушерства у беременных, в том числе и после ВРТ, является разработка эффективных мер профилактики материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Акушерский мир располагает достаточным количеством регламентирующей документации, позволяющей продлить срок гестационного периода и снизить данные риски [8–10]. Однако алгоритмы ведения беременных после ВРТ еще недостаточно совершенны, остается ряд нерешенных вопросов, ответив на которые, акушеры смогут пролонгировать беременность до доношенного срока.

Цель исследования – оптимизировать тактику ведения беременных и улучшить исходы родов у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн – аналитическое про- и ретроспективное клиническое исследование. Исследование проведено на базе перинатального центра БУЗОО «Областная клиническая больница» г. Омск и клинической больницы АО ГК «Медси» г. Москва.

Под наблюдением находилось 149 беременных с эндокринным фактором бесплодия после ВРТ с одноплодной беременностью. Основную группу (I) составили 60 женщин, которым применялся комплексный подход к ведению беременности (все беременные этой группы получали микронизированный прогестерон, а при укорочении шейки матки до 25–15 мм накладывался акушерский пессарий Dr Agabin). Группу сравнения II ($n = 49$) составили беременные женщины с применением только микронизированного прогестерона. В группу III ($n = 40$) вошли беременные с ретроспективным анализом течения беременности.

Группы были сопоставимы по возрасту, паритету и анамнезу.

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность, возраст 18-45 лет, беременность после ЭКО у женщин с эндокринным фактором бесплодия, отягощенный акушерский и гинекологический анамнез.

Критерии исключения: трубный и мужской факторы бесплодия, внематочная беременность после применения ВРТ, наследственные тромбофилии в анамнезе, беременность с хромосомными аномалиями и врожденными пороками развития плода, многоплодная беременность, дородовое излитие околоплодных вод, пролабирование плодного пузыря, признаки острой инфекции, злоупотребление алкоголем и наркотиками.

Беременные I и II группы получали микронизированный прогестерон, согласно клиническим рекомендациям [11], с 5-й 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. В процессе исследования пациентам группы I, наряду с применением микронизированного прогестерона в сроках 14-24 недели накладывался акушерский пессарий Dr Agabin (при формировании у них ИЦН, укорочении шейки матки от 25-15 мм). Подбор пессария осуществлялся индивидуально, с учетом анатомических особенностей шейки матки, согласно (в соответствие) инструкции. Положение пессария контролировалось с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).

Анализ течения беременности и родов у беременных III группы проводился нами ретроспективно (2011-2014 гг). Беременные данной группы получали микронизированный прогестерон до 8 недель беременности, согласно ранее действовавшему приказу [10].

В процессе исследования проводилось изучение данных анамнеза, особенностей течения беременности и родов, лабораторных и инструментальных показателей. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Voluson TME8/E8 Expert, при этом оценивали состояние шейки матки (цервикометрия), величину маточноцервикального угла, состояние плода, околоплодных вод, степень зрелости плаценты и доплерометрию.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 6.1 (разработчик – StatSoft.Inc). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью F-критерия Фишера [12]. Средние выборочные значения количественных при-

знаков, имеющих нормальное распределение, приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего. При распределении значений в ряду, отличном от нормального, указывалась также медиана (P0,5), 25-перцентиль (P0,25) и 75-перцентиль (P0,75) [12]. Номинативные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

С учетом необходимости сравнения более двух независимых групп, в целях минимизации проблемы множественных сравнений, на первом этапе анализа межгрупповых различий рассчитывался Н-критерий Краскела-Уоллиса, а затем (при значении выше критически значимого) проводились попарные сравнения с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса [13]. Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы. Для сравнения количественных данных двух независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, использовался расчет коэффициента корреляции по Спирмену с оценкой его статистической значимости.

Этические принципы. Работа выполнена на основе информированного добровольного согласия на участие в исследовании в соответствии с Правилами клинической практики (англ. Good Clinical Practice) в Российской Федерации и одобрена этическим комитетом Омского государственного медицинского университета Минздрава России (выписка из протокола № 18 от 18.11.2016 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для реализации поставленной цели проведен анализ течения беременности и исходов родов у пациенток исследуемых групп. Все женщины имели одноплодную беременность, находились в репродуктивном возрасте. Средний возраст составил $31,5 \pm 8$ года (в основной группе – 31 ± 8 год, в группе сравнения и группе контроля – 32 ± 7 года). Большинство пациенток были повторнородящими – 60,4 % (99/149), из них: в основной группе – 75,0 % (45/60), в группе сравнения – 61,2 % (30 /49), в группе контроля – 60,0 % (24/40). Группы были сопоставимы по социальному статусу, преобладали работающие пациентки с высшим образованием: 90,0 % (54/60) – в основной группе, 71,4 % (35/49) и 80,0 % (32/40) во II и III группах соответственно.

Все три группы были сопоставимы по факторам эндокринного бесплодия. Так, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) явился показанием для проведения ВРТ у 35,0 % (21/60) женщин основной группы, 28,5 % (14/49) во II группе и 37,5 % (15/40) в группе контроля. Гиперандрогенемия смешанного генеза в основной группе была зарегистрирована в 30,0 % случаев (18/60), у 24,4 % (12/49) и 22,5 % (9/40) женщин II и III групп

соответственно. Текаматоз явился причиной ВРТ у 8,3 % (5/60) женщин I группы, 8,1 % (4/49) – II группы и у 10,0 % (4/40) беременных группы контроля. ВДКН преимущественно была выявлена в группе II – 12,2 % (6/49), что в 2 раза чаще, чем в основной группе – 6,6 % (4/60). Смешанный фактор бесплодия (в сочетании с эндометриозом, хроническим эндометритом) наблюдался у женщин основной группы в 20,0 % (12/60) случаев, во II группе – у 26,5 % (13/49), в III группе – у 30,0 % (12/40) пациенток.

Нами был проведен анализ гормонального статуса беременных I и II групп. Пациенткам проводилось обследование уровня свободного тестостерона и прогестерона дважды – в сроке 12-14 недель и в сроке 22-24 недели. Статистически значимую разницу уровня свободного тестостерона получили в I триместре, в основной группе он составил 7,2 мкмоль/л (4,09-11,2 мкмоль/л), что в 1,4 раза меньше, чем во II группе сравнения – 10,1 мкмоль/л (7,3-13,2 мкмоль/л) ($p = 0,0034$). Во II триместре статистически значимой разницы уровня свободного тестостерона выявлено не было – 5,3 мкмоль/л в I группе и 5,5 мкмоль/л в группе сравнения ($p = 0,87$).

При исследовании уровня прогестерона в I и II триместре статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Так, в 12-14 недель значения уровня прогестерона в основной группе были отмечены в диапазоне от 45,15 нмоль/л до 47,75 нмоль/л и от 44,7 нмоль/л до 47,7 нмоль/л в группе сравнения; в сроке 22-24 недели в I группе – от 79,2 до 81,5 нмоль/л и от 79,8 до 82,3 нмоль/л во II группе соответственно ($p = 0,029$). Возможно, отсутствие значимых различий мы связываем с тем, что все беременные I и II групп получали терапию микронизированным прогестероном с 8-34 неделю беременности, согласно клиническим рекомендациям.

Пациентки всех групп имели отягощенный акушерский и/или гинекологический анамнез. Наиболее высокий процент беременных, имеющих в анамнезе указания на радиоволновую терапию шейки матки (РВТ) (экцизия, конизация), был выявлен в группе ретроспективного исследования (III) и составил 47,3 % (19/40); в основной группе РВТ проводилась в 41,2 % (5/60) случаев, что в 2,9 раза чаще, чем у беременных группы сравнения (II) – 14,5 % (7/49) ($p < 0,01$). При этом разрывы шейки матки в предыдущих родах чаще отмечались у беременных основной группы – 20,5 % (12/60), в отличие от пациенток II группы, где их не было зарегистрировано (0/49) ($p < 0,01$). Беременность осложнилась ИЦН в предыдущих родах в 20,0 % (12/60 и 8/40) случаев женщин основной и III групп соответственно и у 14,2 % (7/49) беременных группы II.

Самопроизвольные прерывания беременностей до 12 недель в анамнезе основной группы отмечалось у 25,3 % (15/60) женщин, поздние самопроизвольные аборт были зарегистрированы в 6,6 % (4/60) случаев, процент очень ранних ПР составил

6,6 % (4/60). В группе сравнения и группе контроля процент самопроизвольного прерывания беременности распределился следующим образом: до 12 недель группа II – 20,4 % (10/49) группа III – 10,0 % (4/40), поздние самопроизвольные аборт 6,1 % (3/49) во II группе и очень ранние ПР в группе III – в 5,2 % (2/40).

Наименьшее количество оперативных вмешательств в предыдущих родах зарегистрировано нами во II группе – 10 % (5/49), что в 2 раза реже, чем в группе ретроспективного анализа – 20 % (8/40) и на 15 % процентов в основной группе – 25 % случаев (15/60) ($p > 0,05$).

Анализ экстрагенитальной патологии (ЭГП) показал, что в основной группе преобладали заболевания железомдефицитной анемией (ЖДА) и органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (45,0 % (27/60) и 43,3 % (25/60) соответственно). При этом в группе сравнения данная патология была выявлена в 2 и 2,4 раза реже – 24,4 % (12/49) и 18,3 % (9/49). На втором месте по частоте встречаемости в основной группе были зарегистрированы болезни щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы – 34,9 % (21/60) и 29,9 % соответственно (14/49). В группе сравнения данные заболевания встречались в 16,3 % и 8,5 % (8/49 и 4/49) случаях ($p > 0,05$).

В группе контроля наиболее частой патологией являлось: ЖДА – 42,5 % (17/40), хронический тонзиллит – 35,0 % (14/40), патология органов пищеварительной системы – 30,0 % (12/40). Заболевания щитовидной железы распределились равномерно по группам и составили: группа I – 34,9 % (16/60), группа II – 16,3 % (8/49), группа III – 22,5 % (9/40). Инфекции мочевыводящих путей нами выявлены в двух группах, а именно в I и III – 16,6 % (10/60) и 12,5 % (5/40) соответственно.

Анализ течения беременности. Анализ течения беременности выявил статистически значимые отклонения в обследовании женщин на следующие внутриутробные инфекции (ВУИ): чаще инфицированию вирусом простого герпеса были подвержены беременные I и II групп – 26,6 % (16/60) и 30,6 % (15/49) соответственно, что в 3 раза чаще, чем в группе контроля – 10,0 % (4/40) ($p < 0,05$); инфицирование токсоплазмозом выявлено в двух группах – I-й и II-й (11,6 % и 4,08 % соответственно). Анализ обследования на ЦМВИ, ВЭБ, ВПЧ и краснуху не выявил статистически значимых различий. Анализ частоты осложнений беременности в группах представлен в таблице 1.

Анализ осложнений беременности. Анализ осложнений течения беременности показал: беременность осложнилась угрозой прерывания в основной группе в 1,5 раза чаще, чем в группе II – 69,9 % (42/60) и 44,8 % (22/49) ($p = 0,002$); в первом триместре в 1,9 раза чаще (I группа – 60,0 % (36/60) и группа II – 30,6 % (15/49) соответственно) и на 15 % чаще группы ретроспективного анализа – 45 % (18/40). Однако, после

Таблица 1
Осложнения беременности у женщин сравниваемых групп, % (n)
Table 1
Complications of pregnancy in women of compared groups, % (n)

Осложнения во время беременности	Группа I (%) n = 60	Группа II n = 49	Группа III n = 40	p(группа I / группа II)	p (группа I / группа III)	p (группа II / группа III)
Угроза прерывания беременности:	69,9 % (42)	44,8 % (22)	67,5 % (27)	0,002	0,0001	0,0001
1 триместр	60 % (36)	30,6 % (15)	45,0 % (18)	0,036	0,156	0,189
2 триместр	6,6 % (4)	10,2 % (5)	20,0 % (8)	0,728	0,060	0,235
Более 2х раз	3,3 % (2)	4,08 % (2)	2,5 % (1)	1,000	1,000	1,000
Признаки ВУИ во время беременности	20,0 % (12)	20,4 % (10)	32,5 % (13)	0,107	0,0001	0,0001
Преэклампсия умеренная и тяжелая	15 % (9)	2,0 % (1)	5 % (2)	0,020	0,0001	0,0001
Кровотечения во время беременности	18,3 % (11)	10,2 % (5)	32,5 % (13)	0,110	0,0001	<0,01
Вагинит неспецифический	28,3 % (17)	22,4 % (11)	30 % (12)	0,138	0,0001	0,0001
ЗРП	13,7 % (8)	26,5 % (13)	36,6 % (14)	<0,01	<0,05	0,0001
ГДН плаценты	56,6 % (34)	24,4 % (12)	62,5 % (25)	0,001	0,0001	<0,001

наложения акушерского пессария, во 2-м триместре, частота угрозы прерывания беременности в основной группе была зарегистрирована минимальной – 6,6 % (4/60), что в 3 раза реже, чем в группе контроля – 20 % (8/40) ($p = 0,060$) и в 1,5 раза реже, чем в группе сравнения II – 10,2 % (5/49) ($p = 0,728$).

Нами не выявлены значимые различия в исследуемых группах по частоте возникновения вагинитов и ВУИ. Процент пациенток с внутриутробным инфицированием плода (ВУИ) практически не различался – 20,0 % (12/60) и 20,4 % (10/49) в основной группе и группе сравнения соответственно ($p = 0,107$), в группе контроля – 32,5 % (13/40) ($p = 0,0001$). Однако нами выявлены статистически значимые различия в формировании плацентарной недостаточности во время беременности. Так, гемодинамические нарушения в плаценте (ГДН) в группе контроля диагностировали в 62,5 % случаев (25/40), что в 2,5 раза чаще, чем в группе II – 24,4 % (12/49) ($p < 0,001$) и на 5,9 % чаще основной группы – 56,6 % (34/60) ($p = 0,000$). Соответственно, наибольший процент задержки развития плода (ЗРП) выявлен в группе контроля – 36,6 % (14/40) ($p < 0,05$), что в 2,6 раза чаще основной группы ($p < 0,005$) и в 1,3 раза чаще группы сравнения – 26,5 % (13/49) ($p = 0,0001$).

Выявлены статистически значимые различия такого осложнения, как кровотечение во время беременности в исследуемых группах. Наибольшая частота кровотечений была зарегистрирована в группе контроля – 32,5 % (13/40), что в 3,1 раза чаще, чем в группе сравнения – 10,2 % (5/4) ($p = 0,0001$) и на 14,2 % основной группы – 18,3 % (11/60) ($p = 0,110$). По нашему мнению, низкий процент кровотечений в основной группе и группе контроля связан с четким выполнением алгоритмов ведения беременности после ВРТ по сохранению и пролонгированию беременности, а именно, применения прогестерона во II и III триместрах беременности, и наложением акушерского пессария в основной группе пациенток. Анализ осложнений беременности показал, что наибольший процент

преэклампсии умеренной и тяжелой степени выявлен в основной группе и составил 15,0 % (9/60), что в 7,5 раза чаще группы сравнения ($p = 0,179$) и в 3 раза чаще группы контроля – 2,0 % (1/49) и 5,0 % (2/40) ($p = 0,001$). Полагаем, что повышенная частота преэклампсии в группе беременных после ВРТ связана с формированием плаценты на фоне низких значений плацентарного фактора роста (PIGF). Плацентарный фактор роста (Placental growth factor, ПФР, PGF) является сложным белком, фактором роста эндотелия сосудов и представляет собой ключевую молекулу в процессе образования вневорсинчатого трофобласта и сосудов плаценты.

Снижение концентрации PIGF ниже нормативных значений (норма 207 пг/мл и более) в сроке гестации 12-14 недель является прогностическим критерием развития умеренной преэклампсии [14]. Концентрацию PIGF в основной группе и группе сравнения определяли в сроках 12-14 и 23-24 недели беременности. Нами выявлены статистически значимые различия уровня PIGF в данных группах: установлено, что в начале беременности (12-14 недель) концентрация данного показателя находилась в пределах от 6,0 до 565,3 пг/мл, составляя в среднем 141,46 пг/мл у беременных основной группы и от 1,09 до 122,0 пг/мл, в среднем 31,5 пг/мл у беременных II группы ($p = 0,00001$). Примечательно, что у женщин основной группы и группы сравнения, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии средней и тяжелой степени тяжести (9/60 и 1/49), уровень PIGF в среднем составил 16,4 пг/мл, что ниже нормы, очередной раз доказывая возможность расценивать низкий уровень PIGF как прогностический критерий развития плацентарной недостаточности и умеренной и тяжелой преэклампсии. Данный факт не противоречит сведениям, полученным нами в ранее опубликованных работах [14].

В нашем исследовании проводилось измерение переднего маточноцервикального угла в исследуемых группах. Выявлено, что в основной группе (группа с пессарием на шейке матки) произошла

сакрализация шейки матки и изменение угла в сторону более тупого у 80 % (48/60) в нашем исследовании на 10 градусов (101-111°). В отличие от этого, в группе сравнения (без пессария) значительного изменения угла не отмечено (103-107°). Нами определено среднее значение переднего маточноцервикального угла у женщин с ПР – 98,4° (87-104°) в основной группе (15/60) и 97,5° (85-105°) в группе сравнения (15/49). Данные значения угла не противоречат результатам измерения маточноцервикального угла, полученным ранее нами и другими авторами [5, 15]. При этом считаем, что интервал значения переднего маточноцервикального угла, угрожаемого по развитию ПР, может быть принят 98,0° (85-105°).

Анализ осложнений в родах. Нами не найдено значимых различий в исследуемых группах по частоте таких осложнений, как ПРПО и кровотечения в родах. Их частота составила: ПРПО 28 % (17/60) в основной группе, 22,4 % (11/49) в группе сравнения, 18,42 % (7/40) в группе контроля ($p_1-p_3 = 0,243$; $p_1-p_2 = 0,516$; $p_2-p_3 = 0,606$). Кровотечения во время родов встречались у 30,0 % (18/60) рожениц основной группы, 16,3 % (8/49) группы сравнения II и у 20 % (8/40) у рожениц группы ретроспективного анализа. Основной причиной кровотечений в основной группе явилась ПОНРП – 16,3 % (10/60), что в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения – 6,38 % (3/49) и на 6,1 % чаще группы контроля ($p_1-p_2 = 0,076$; $p_1-p_3 = 0,696$; $p_2-p_3 = 0,391$). При этом массивные кровотечения более 1000 мл отмечены в двух случаях (2/49) у беременных группы II и у рожениц группы контроля (2/40); кровотечение объемом более 1500 мл встречалось только в группе II у одной роженицы (1/49). В основной группе, получавшей комплексное лечение, массивные кровотечения не зарегистрированы (табл. 2).

Наибольший процент аномалий родовой деятельности (АРД) нами выявлен в основной группе – 14,5 % (9/60), что статистически значимо выше группы сравнения и группы контроля (6,12 % (3/49) и 2,56 % (1/40) соответственно)

($pI-pII = 0,034$, $pI-pIII < 0,05$). Беременность закончилась абдоминальным родоразрешением у 55,0 % (33/60) женщин основной группы. Наибольший процент оперативных родов отмечен в группе сравнения II – 71 % (35/49), что в 2,4 раза чаще, чем в группе ретроспективного анализа, и в 1,29 раза чаще основной группы ($pII-pIII < 0,001$, $pI-pII = 0,034$).

Сроки родоразрешения. Беременность закончилась срочными родами у 68,4 % (102/149) пациенток исследуемых групп. Процент ПР отмечен выше средне-статистического в популяции и составил 31,6 %. Из них, 25 % (15/60) у женщин основной группы, 31,2 % (15/49) во II группе ($p > 0,05$, $\chi^2 = 0,663$) и 42,5 % (17/40) в группе ретроспективного анализа ($p > 0,05$, $\chi^2 = 0,106$).

Выявлены значимые различия по частоте ПР при сроке гестации 28-34 недели (ранние преждевременные роды). Так, в основной группе частота РПР составила 3,3 % (2/60), тогда как в группе сравнения II этот показатель был выше в 4,9 раза и составил 16,3 % (8/49) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,017$). Наибольший процент РПР выявлен в группе ретроспективного анализа – 17,5 % (7/40), что в 5,3 раз выше основной группы ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,099$). Количество ПР со сроком гестации 22-28 недель и 34-36 недель не имела статистической разницы, данные представлены в табл. 2

Беременность закончилась рождением живых детей в 98,4 % (59/60) случаев в основной группе, в 96,0 % (47/49) у родильниц II группы и в 94,4 % (37/40) в группе ретроспективного анализа. Причиной антенатальной гибели плода у родильниц всех трех групп явилась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Анализ состояния новорожденных выявил статистически значимые различия во всех трех группах. Средний вес новорожденного в основной группе составил 3120 грамм (2750-3320 г), в группе сравнения – 2770 г (2500-3290 г), в группе контроля – 2450 г (1995-3120 г) ($p = 0,005$). РНС во II группе зарегистрирована в 4,17 % (2/49) случаев, причиной

Таблица 2
Осложнения родов у женщин в сравниваемых подгруппах, % (n)

Table 2
Complications of childbirth in women in the compared subgroups, % (n)

Осложнения в родах	Группа I n = 60	Группа II n = 49	Группа III n = 40	χ^2/p		
				I/II	I/III	II/III
Кровотечение в родах	16,3 % (10)	6,38 % (3)	10,2 % (4)	2,56/0,076	0,74/0,696	0,43/0,391
ПРПО	28,0 % (17)	22,4 % (11)	18,42 % (7)	0,44/0,51	1,19/0,24	0,1/0,606
Преждевременные роды: всего	25,0 % (15)	30,5 % (15)	42,5 % (17)	0,191/> 0,05	2,621/> 0,05	0,885/> 0,05
- 22 нед., 0 дней - 27 нед., 6 дней	3,3 % (2)	4,0 % (2)	15,0 % (6)	0,093/> 0,05	2,995/> 0,05	2,013/> 0,05
- 28 нед., 0 дней - 33 нед., 6 дней	3,3 % (2)	16,3 % (8)	17,5 % (7)	4,017/< 0,05	2,995/< 0,05	0,019/> 0,05
- 34 нед., 0 дней - 36 нед., 6 дней	18,4 % (11)	10,2 % (5)	10,0 % (4)	1,423/> 0,05	1,307/> 0,05	0,001/> 0,05
Оперативные роды	55,0 % (33)	71,0 % (35)	29,0 % (11)	3,14/0,034	6,02/< 0,05	15,14/< 0,001
АРД	14,5 % (9)	6,12 % (3)	2,56 % (1)	2,02/0,101	4,42/< 0,05	0,67/0,0001

Примечание: достоверные отличия имеются между теми группами, где $\chi^2 = 3,84$

Note: there are significant differences between those groups where $\chi^2 = 3.84$.

чего явились ВУИ и ВПР ВПС. В основной группе и группе контроля случаи РНС не выявлены.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что беременность и роды после ВРТ у женщин с эндокринным фактором бесплодия сопряжены с высоким процентом осложнений, таких как угроза прерывания беременности – 69,9 % в I группе, 44,8 % во II группе, 67,5 % в III группе; преэклампсия умеренной и тяжелой степени – 15 % в I группе, 2 % во II группе, 5 % в III группе, что позволяет отнести ее в группу высокого риска. Процент преждевременных родов у женщин с эндокринным фактором бесплодия, беременность которых наступила после применения ВРТ составил 31,6 %, что в 3,4 раза чаще среднестатистического (9,6 %).

Беременность, сформировавшаяся на фоне низкого показателя PIGF в I триместре (16,4 пг/мл),

является группой риска по развитию умеренной и тяжелой преэклампсии.

Наложение акушерского пессария на шейку матки приводит к сакрализации шейки матки во время беременности, как более физиологичному положению, предотвращая тем самым развитие ПР. Интервал значения переднего маточноцервикального угла, угрожаемого по развитию ПР, может быть принят $98,0^\circ$ ($85-105^\circ$).

Комплексный подход ведения беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия (акушерский пессарий в сочетании с прогестероном) позволяет снизить количество ранних преждевременных родов в 4,9 раза в сравнении с группой беременных, получающих только микронизированный прогестерон ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,017$), и в 5,3 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$, $\chi^2 = 2,995$).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Barinov SV, Shamina IV, Tirskaia YI, Ostrovskaya OV. Optimization of management tactics for pregnant women with endocrine infertility: features of the clinical course of pregnancy after ART and outcomes of childbirth. *Doctor.ru*. 2020; 19(8): 14-19. Russian (Баринов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Островская О.В. Оптимизация тактики ведения беременных с эндокринным фактором бесплодия: особенности клинического течения беременности после ВРТ и исходы родов //Доктор.ру. 2020. Т. 19, № 8. С. 14-19.) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-14-19.
2. Marianowski P, Dąbrowski F.A, Zyguła A, Wielgoś M, Szymusik I. Do We Pay Enough Attention to Culture Conditions in Context of Perinatal Outcome after In Vitro Fertilization Up-to-Date Literature Review. *Biomed Res Int*. 2016; 1-6. 2016; 2016: 3285179. doi: 10.1155/2016/3285179.
3. Lebedko AV. Features of the course of pregnancy and childbirth during in vitro fertilization: abstr. dis. ... cand. med. sci. Minsk, 2013. 20 p. Russian (Лебедько А.В. Особенности течения беременности и родов при экстракорпоральном оплодотворении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2013. 20 с.)
4. Kuzmin VN, Mashina MA. On the influence of risk factors on the outcomes of pregnancy, assisted reproductive technologies. *Therapist*. 2020; 1: 52-54. Russian (Кузьмин В.Н., Машина М.А. О влиянии факторов риска на исходы беременности, наступившей вследствие вспомогательных репродуктивных технологий //Лечащий врач. 2020. № 1. С. 52-54.) DOI: 10.26295/OS.2019.47.57.011.
5. Barinov SV, Shamina IV, Di Renzo GC, Lazareva OV, Tirskaia Yul, Medjannikova IV, et al. The role of cervical pessary and progesteronetherapy in the phenomenon of placenta previa migration. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33(6): 913-919. DOI: 10.1080/14767058.2018.1509068.
6. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(2): 124.e1-19.
7. Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established pre-term labour. *Cochrane Data base of Systematic Reviews*. 2010; 1: CD006770. DOI: 0.1002/14651858.CD006770.pub2.
8. On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 31, 2020 N 803n. Russian (О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению. Приказ Минздрава РФ от 31 июля 2020 г. № 803н.)
9. Schmitz T, Senat MV, Sentilhes L, Azria É, Deneux-Tharoux C, Huchon C, et al. CNGOF Guidelines for Clinical Practice: Revision of the Methodology. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020; 48(1): 3-11. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.10.028.
10. On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 30, 2012 N 107n. Russian (О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению. Приказ Минздрава РФ от 30 августа 2012 г. № 107 н.)

11. Serov VN. Assisted reproductive technologies and artificial insemination: clinical guidelines (treatment protocol). Moscow, 2018. 169 p. Russian (Серов В.Н. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация: клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2018. 169 с.)
12. Glantz S. Biomedical statistics. M.: Practice, 1999. 459 p. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.)
13. Campbell MJ, Machin D, Walters SJ. Medical statistics: a textbook for the health sciences. John Wiley & Sons, Ltd., 2007. 331 p.
14. Barinov SV, Shamina IV, Ostrovskaya OV, Frikel EA, Tirskaia YI, Lazareva OV, et al. The role of trophoblastic beta-1-glycoprotein and placental growth factor in the development of pregnancy complications in women after the application of in vitro fertilization. *Trans-Baikal Medical Bulletin*. 2018; 4: 1-8. Russian (Баринов С.В., Шамина И.В., Островская О.В., Фрикель Е.А., Тирская Ю.И., Лазарева О.В., и др. Роль трофобластического бета-1-гликопротеина и плацентарного фактора роста в развитии осложнений беременности у женщин после применения экстракорпорального оплодотворения //Забайкальский медицинский вестник. 2018. № 4. С. 1-8.)
15. Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(3): 376.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.033.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ОСТРОВСКАЯ Ольга Васильевна,

644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3812) 23-02-93 E-mail: missis.ov-ostrovskaya@yandex.ru

ОСТРОВСКАЯ Ольга Васильевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; врач акушер-гинеколог, АО Группа компаний Медси, г. Омск, Россия.
E-mail: missis.ov-ostrovskaya@yandex.ru

OSTROVSKAYA Olga Vasilievna, graduate student, department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University; obstetrician-gynecologist, AO Medsi Group of Companies, Omsk, Russia.
E-mail: missis.ov-ostrovskaya@yandex.ru

БАРИНОВ Сергей Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: barinov_omsk@mail.ru

BARINOV Sergey Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: barinov_omsk@mail.ru

ШАМИНА Инна Васильевна, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, АО Группа компаний Медси, г. Омск, Россия.
E-mail: innadocsever@rambler.ru

SHAMINA Inna Vasilievna, candidate of medical sciences, obstetrician-gynecologist, AO Medsi Group of Companies, Omsk, Russia.
E-mail: innadocsever@rambler.ru

ТИРСКАЯ Юлия Игоревна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

TIRSKAYA Yulia Igorevna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

ТУРЧАНИНОВ Денис Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гигиены питания человека, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.
E-mail: omskgsen@yandex.ru

TURCHANINOV Denis Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of hygiene and human nutrition, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.
E-mail: omskgsen@yandex.ru