

УДК 618.177-089:618.3-06:618.39-021

© М. О. Щербина, М. І. Антонян. 2013.

## ОПТИМІЗАЦІЯ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

**М. О. Щербина, М. І. Антонян***Кафедра акушерства і гінекології №1 (зав. – професор М. О. Щербина), Харківський національний медичний університет; 61022, Україна, м. Харків, пр. Леніна, 4; E-mail: merts@ukr.net*

### OPTIMIZATION OF PREGNANCIES CONDUCTION AFTER ASSISTED IN VITRO FERTILIZATION N. A. Scherbina, M. I. Antonyan

#### SUMMARY

Development of optimal methods of pregnant after in vitro fertilization (IVF) is an actual problem of modern obstetrics, because the most part of pregnancies are complicated by miscarriage, placental dysfunction, fetal growth retardation, and 50% are finished by abortion in the early stages. The use of modern methods has allowed to study the complications of gestation process after application of assisted IVF and develop a pathogenetic treatment and prophylactic measures of this pathology. The positive impact of ozone therapy use for the prevention and treatment of complications of pregnancy in women after IVF was proved, which was confirmed by the normalization of the clinical, immunological, hormonal and endothelial status, status of fetoplacental complex and newborn.

### ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

**Н. А. Щербина, М. И. Антонян**

#### РЕЗЮМЕ

Разработка оптимальных методов ведения беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является актуальной проблемой современного акушерства, т.к. большинство индуцированных беременностей осложняются невынашиванием, плацентарной дисфункцией, задержкой роста плода, а в 50% заканчиваются прерыванием на ранних сроках. Применение современных методов позволило изучить течение гестационного процесса после применения ЭКО, разработать патогенетическое лечение и профилактику указанной патологии. Доказано положительное влияние применения озонотерапии для профилактики и лечения осложненной беременности у женщин после ЭКО, что подтвердилось нормализацией показателей клинического, иммунологического, гормонального и эндотелиального статуса, состояния фетоплацентарного комплекса и новорожденного.

**Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, плин вагітності, імунокорекція, озонотерапія.**

Актуальною соціальною та медичною проблемою в сучасних умовах є зростання безплідності на Україні, частота якої становить від 15,0 до 20,0% і не має тенденції до зниження. Застосування екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) дозволило отримати вагітність майже у 35,0% подружніх пар з безпліддям [1]. Необхідно відзначити, що більшість індукованих вагітностей має різноманітні ускладнення (недоношування, плацентарна дисфункція, затримка росту плода, передчасні пологи та інші), а в 50,0% закінчується перериванням на ранніх термінах [2, 4, 5, 7]. Вагітність після застосування ЕКЗ часто супроводжується імунологічними порушеннями, що пояснюється призначенням значної кількості імунодепресантів до застосування допоміжних репродуктивних технологій та великих доз препаратів прогестерону протягом вагітності [1, 6]. Тому активація факторів імунітету є першочерговим завданням в профілактиці ускладнень вагітності, отриманої після ЕКЗ. В останній час в акушерсько-гінеколо-

гічній практиці знайшла своє розповсюдження озонотерапія, завдяки відносній простоті методу, безпечному використанню, відсутності побічних явищ. Отримані позитивні результати лікування медичним озonom дистресу плода, переносування вагітності, запальних захворювань додатків матки [3]. Таким чином, розробка оптимальних методів профілактики ускладнень вагітності після ЕКЗ є актуальною проблемою сучасного акушерства.

Метою даного дослідження є оптимізація ведення вагітності шляхом впливу медичного озону на імунологічний, гормональний та ендотеліальний статус у жінок після застосування ЕКЗ.

#### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 90 жінок з безпліддям в анамнезі, вагітність у котрих була отримана із застосуванням ЕКЗ з переносом ембріона (основна група). Жінок основної групи залежно від способу ведення вагітності було розділено на дві клінічні групи: в першу клінічну групу увійшли 45 вагітних, які отримали

стандартну схему ведення вагітності після ЕКЗ; до другої клінічної групи увійшли 45 пацієнок, яким додатково до комплексного лікування включено озонотерапію на тлі зменшення введення загальної кількості прогестерону. Медичний озон використовувався шляхом внутрішньовенного введення озонованого 0,9% фізіологічного розчину (200 мл) щодня курсом 10 днів з моменту встановлення наявності вагітності. Контрольну групу склали 30 жінок, в яких вагітність наступила в природному циклі та розвивалася фізіологічно. Проведено загальноклінічне обстеження, ультразвукове дослідження, визначення рівня гормонів (естрадіол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін) імуноферментним методом, бактеріологічне дослідження та обстеження на TORCH-інфекції. Імунологічні дослідження включали визначення кількості Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+), В-лімфоцитів (CD19+), натуральних кілерів (CD16+) за допомогою реакції непрямой імунофлюоресценції (СорбентЛТД, Москва). Рівень імуноглобулінів IgA, IgM, IgG визначали методом радіальної імунодифузії за Манчині. Вивчення змісту інтерлейкінів (IL-1, IL-2, IL-6) та фактору некроза пухлини (TNF) було засновано на використанні твердофазового імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням реагентів «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург). Дослідження ендотеліальних (VEGF, ендотелін-1) показників виконувалося імуноферментним методом з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія). Оптичну щільність імунофлюоресценції фібронектину, колагену IV типу та ендотеліну-1 визначали за методикою Г. І. Губіної-Вакулик і співавт. (2009) за допомогою мікроскопа «Ахіоскоп 40» та програмного забезпечення Biostat.exe. Статистичну обробку результатів досліджень проведено із застосуванням стандартної програми Microsoft Excel 2000 з обчисленням критеріїв Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного дослідження було визначено, що первинне безпліддя мало місце у 38 жінок (42,2%), вторинне – у 52 (59,8%). Безпліддя ендокринного генезу спостерігалось у 17 жінок (18,8%), трубно-перитонеального – у 41 жінки (45,6%), поєданого генезу – у 32 (35,6%). Вік жінок основної групи в середньому складав  $31,8 \pm 2,7$  років, середній вік жінок контрольної групи дорівнював  $24,9 \pm 3,2$  роки. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) ознаки загрози переривання вагітності (локальний гіпертонус міометрія) спостерігалися в першій клінічній групі у 19 (42,2%) жінок, в другій – у 20 (44,4%) вагітних, в контрольній групі сегментарних скорочень матки не визначено.

До діагностично значимих факторів ризику загрози невиношування вагітності після ЕКЗ відноситься рівень хоріонічного гонадотропіну (ХГЧ). В основній групі його рівень був майже вдвічі нижче

контрольних показників. Після проведеного лікування в першій групі рівень ХГЧ менше нормативних показників спостерігався у 16 (35,5%) жінок, в другій – у 7 (15,5%). Вміст естрадіолу і прогестерону в сироватці крові, особливо індекс співвідношення (Е/П), у жінок основної групи в терміні 5-6 тижнів вагітності значно відрізнявся від контрольних показників, а після проведення комплексного лікування у жінок другої клінічної групи вірогідно не відрізнявся від контролю. Після проведеного лікування сегментарні скорочення міометрія виявлено у 11 (24,4%) та 4 (8,8%) жінок відповідних груп. Отримані результати УЗД вказують на високу ефективність застосування озонотерапії в профілактиці невиношування вагітності після ЕКЗ.

Аналізуючи результати імунологічного дослідження було визначено патологічні зміни імунограм (імуна відповідь типу Th1, підвищена активність НК-клітин, низька експресія Т-супресорів), які переважно спостерігалися в основній групі і не змінювалися після традиційної терапії. В другій клінічній групі після комплексного лікування зникли ознаки імунологічних розладів та цитокинової дисфункції, а отримані параметри дорівнювали контрольним показникам. При аналізі імуного статусу після проведеної комплексної терапії у жінок другої клінічної групи вірогідно змінювався рівень Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+), вміст НК-клітин в порівнянні з показниками першої клінічної групи ( $p < 0,05$ ). В гуморальній ланці імунітету було визначено нормалізацію IgG та IgA, які сягали контрольних значень. Цитокиновий профіль у вагітних другої групи характеризувався зниженням прозапальних цитокинів IL-1 ( $62,5 \pm 4,7$  пг/мл), IL-2 ( $6,1 \pm 0,7$  пг/мл) и TNF ( $59,2 \pm 3,9$  пг/мл), вірогідно відрізняючись від показників жінок, що отримували традиційну терапію ( $p < 0,05$ ). При вивченні факторів ендотеліальної дисфункції в основній групі відзначалося підвищення рівня ендотеліна-1 до  $14,3 \pm 1,8$  нг/мл, VEGF –  $589,7 \pm 53,6$  пкг/мл. Після закінчення лікування в другій клінічній групі за даними УЗД патології не визначено, рівень ХГЧ відповідає контрольним значенням, характерним для даного терміну вагітності, рівень ендотеліна-1 –  $1,9$  нг/мл, судиноендотеліального фактору росту –  $66,5$  пкг/мл на відміну від показників першої клінічної групи ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи перебіг вагітностей у жінок першої та другої клінічних груп, було визначено, що в групі з традиційним лікуванням загроза невиношування вагітності визначалася у 29 (64,4%), плацентарна недостатність – у 25 (55,6%), затримка росту плода – у 13 (28,8%), передчасні пологи – у 8 (17,7%). В другій клінічній групі ці показники склали відповідно – 14 (31,1%), 10 (22,2%), 6 (13,3%) та 3 (6,7%), що вказує на високу ефективність запропонованої терапії в профілактиці ускладнень вагітності та можливість використання медичного озону для оптиміза-

ції ведення гестаційного періоду у жінок після ЕКЗ. Оцінюючи стан новонароджених, треба відзначити, що оцінку 8-10 балів за шкалою Апгар отримали 41 (91,1%) дитина в другій групі, що було вищим, ніж в першій клінічній групі – 34 (75,6%). Порівнюючи вагу новонароджених звертає на себе увагу, що групі жінок, отримавших комплексне лікування, з масою більше 3000 г народилося 32 (71,1%) дитини, у групі з традиційною терапією – 21 (46,6%).

Необхідно відзначити, що при дослідженні плаценти у жінок першої клінічної групи визначалася схильність до гемодинамічних розладів, частіше спостерігалася патологічна незрілість плаценти у вигляді хаотично склерозованих ворсин, одночасно виявлялося посилення експресії фібронектину ( $2,45 \pm 0,25$  у.о.) та колагену IV типу ( $0,74 \pm 0,09$  у.о.) зі зниженням експресії ендотеліну-1 ( $0,19 \pm 0,02$  у.о.).

Таким чином, позитивний вплив озонотерапії на профілактику та лікування ускладнень вагітності у жінок після ЕКЗ підтверджується нормалізацією показників клінічного, імунологічного, гормонального та ендотеліального статусу, стану фетоплацентарного комплексу та новонародженого.

#### ВИСНОВКИ

1. Порушення імунітету, зміни гормонального статусу та ендотеліальні розлади є основними ланками патогенезу виникнення ускладнень вагітності, отриманої за допомогою ЕКЗ.

2. Використання озонотерапії у складі комплексного лікування та профілактики ускладнень вагітності після ЕКЗ є патогенетично обґрунтованим та може бути рекомендований для широкого застосування в акушерській практиці.

Перспективи подальших досліджень: вивчення особливостей ендотеліальної дисфункції після засто-

сування ЕКЗ, розробка диференційованих лікувальних та профілактичних заходів щодо попередження ускладнень вагітності із використанням озонотерапії в комбінації з імунокоректорами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Жук С. И. Проблемы невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения / С. И. Жук // *Здоровье женщины*. – 2006. – № 2. – С. 40–43.

2. Менжинская И. В. Распределение по подклассам IgG и патогенетическая активность аутоантител к хорионическому гонадотропину человека при нарушениях репродуктивной функции у женщин / И. В. Менжинская // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 3. – С. 32–37.

3. Озонотерапия в акушерско-гинекологической практике : методические указания для врачей / Харьковский гос. мед. университет ; сост. В. И. Грищенко, В. С. Лупояд, В. В. Ганичев. – Харьков : ХГМУ, 2005. – 20 с.

4. Павлов К. А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста / К. А. Павлов, Е. А. Дубова, А. И. Щеголев // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 3. – С. 11–16.

5. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием : метод. пособия и клин. протоколы / В. М. Сидельникова. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 224 с.

6. Allen V. M. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology / V. M. Allen, R. D. Wilson // *J. Obstetr. Gynecol. Can.* – 2006. – № 173. – P. 220–233.

7. Ford H. B. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis and therapy / H. B. Ford, D. J. Schust // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 76–83.