**Вагітність і пологи після екстракорпорального запліднення**

**з використанням власних і донорських яйцеклітин**

*Банніков Володимир Іванович, акушер-гінеколог, кандидат медичних наук*

У сучасній вітчизняній і зарубіжній медичній літературі пацієнток програми екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) за сукупністю факторів, пов'язаних з особливостями репродуктивного анамнезу, етіологією та патогенезом безпліддя, характером і тривалістю попереднього лікування, соматичним здоров'ям, особливостями психоемоційного статусу відносять до групи високого ризику з невиношування, ускладненого перебігу вагітності та пологів.

Але чи всіх вагітних після ЕКЗ слід відносити до групи високого ризику з урахуванням вище викладених особливостей, різних методик лікування, і в тому числі: використання донорських яйцеклітин, ін'єкції сперматозоїда в цитоплазму ооцита (ICSI / ІКСІ) та інших. Проблема вагітності після ЕКЗ-ДО (донація ооцитів) є актуальною, тому що на сьогоднішній день в Україні практично кожна третя вагітність у програмах ДРТ настає з використанням донорських яйцеклітин. ЕКЗ-ДО є єдиною можливістю народити дитину жінкам з порушенням функції яєчників, що настала в результаті фізіологічних або патологічних змін. Також після 3-х невдалих спроб ЕКЗ з власними яйцеклітинами рекомендується використовувати донорські.

Кожна жінка має «репродуктивний потенціал», тобто, можливість зачаття, виношування і народження доношеної дитини через природні шляхи. Але наскільки «репродуктивний потенціал» збережений у жінок, у яких вагітність настала за допомогою програм ЕКЗ?

У статті представлені результати власного дослідження пацієнток програми ЕКЗ із застосуванням донації ооцитів (ЕКЗ-ДО) і власних яйцеклітин (ЕКЗ-ВЯ).

Обстежені 168 вагітних, які розділені на 3 групи: I - 55 пацієнток після (ЕКЗ-ДО); II - 60 після ЕКЗ-СЯ і III - 53 після природного запліднення. Сурогатні матері в дослідження не включалися. Виявлено, що середній вік обстежених пацієнток у групі ЕКЗ-ДО склав 36 років, в ЕКЗ-СЯ - 32 роки. При цьому 62% пацієнток в I групі були у віці 35 років і старше, в II таких пацієнток було 23%.

Дані літератури свідчать про те, що здатність до зачаття після 35 років достовірно знижується в 3-4 рази, і вік виявляється найбільш значущим чинником ризику порушення репродуктивної функції. Але останнім часом у світі стійко зберігається тенденція до збільшення числа жінок, які бажають мати дитину після 35 років, що пояснюється рядом соціально-економічних факторів. Із збільшенням віку жінки збільшується ризик появи генетичної патології у плода, знижується здатність синтезувати простагландини і здатність імплантації плодового яйця в порожнину матки, що збільшує частоту самовільних абортів в ранні терміни вагітності. Що стосується репродуктивного віку чоловіків, то більшість авторів вважають, що цей показник не відіграє вирішальної ролі, на відміну від жінок, якщо вік чоловіка не перевищує 60 років (В.І. Кулаков, 2004).

Слід зазначити, що в групі ЕКЗ-ДО у віці 45 років і старше були 22% пацієнток, а в групі ЕКЗ-СЯ таких пацієнток не було взагалі. У жінок 45 років і старше фертильна функція в основному обмежена цим віком і значно змінені гормональні показники, тому вони потребують особливого підходу щодо застосування гормональних препаратів при підготовці і під час вагітності. Виношування вагітності після 45 років, також пов'язане з певними труднощами. За даними Llacer J. (2007), у жінок після 45 років при ЕКЗ-ДО тільки в 74% випадків закінчується пологами, при цьому частота передчасних становить 8%, репродуктивні втрати в період до 22 тижнів складають 26%. Також, особливістю жінок після 40 років, які звертаються за допомогою ЕКЗ, є необхідність настання вагітності в максимально короткий термін з моменту звернення.

Соматичний анамнез обстежених жінок свідчив, що захворювання серцево-судинної системи (нейроциркуляторна астенія, гіпертонічна хвороба, варикозна хвороба) спостерігалися в I групі в 36%, у II - 30% і в ІІІ - 19%. У загальній популяції ці захворювання зустрічаються від 20% до 40% вагітних (Шехтман М.М., 1999).

Захворювання печінки і жовчовивідних шляхів зустрічалися у жінок програми ЕКО-ДО в 12%, ЕКО-СЯ - 12% і природного вагітності - 7% (у загальній популяції від 2% до 5%) (Шехтман М.М., 1999).

Захворювання щитовидної залози і ожиріння спостерігалися в I групі в 6% і 7% випадків (II група - 7% і 8%, III - 4% і 8% відповідно). У загальній популяції ожиріння зустрічається до 35%, захворювання щитоподібної залози до 10% (Шехтман М.М., 1999).

У всіх 3 групах були поширені хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (гастрит, дуоденіт, панкреатит), які в I групі склали 9% (II група - 7% і в III - 8%).

Особливо слід відзначити, що у всіх 3 групах були жінки у яких спостерігалося 2 і більше екстрагенітального захворювання, зокрема: у I групі - 44%, в II - 32% і в III - 17%.

Основними причинами, які можливо призвели до безпліддя у жінок групи ЕКО-ДО були зниження або відсутність функції яєчників - 57% (ендокринний фактор). У групі ЕКО-СЯ: порушення функції маткових труб внаслідок запальних захворювань органів малого тазу або наслідки хірургічних втручань на матці та придатках - 48% (трубно-перитонеальний фактор). Фактори, які були причиною безпліддя, одночасно можна розглядати як фактори ризику щодо подальшого невиношування вагітності (В.І. Кулаков, 2004).

Тривалість безпліддя в середньому в групі ЕКО-ДО склала 11 років, в ЕКО-СЯ - 7 років. Однією з причин того, що безплідні пари в Україні впродовж багатьох років не отримують спеціалізовану допомогу є недосконала організація роботи служб охорони репродуктивного здоров'я (Моісеєнко Р.О., 2009).

При вивченні репродуктивного анамнезу досліджених жінок з'ясовано, що штучні аборти спостерігалися у всіх групах приблизно однаково і склали в I групі - 18%, II - 22% і III - 16%. Дані анамнезу свідчать, що практично всі втручання проведені небезпечним методом, зокрема всім проводився хірургічний кюретаж стінок порожнини матки.

Мимовільні викидні за нашими спостереженнями зустрічалися у жінок з I групи в 26%, з II - 25% і з III - 13%. Мимовільні викидні в анамнезі значно ускладнюють протягом майбутньої вагітності. За даними проф. С.І. Жук (2006), ризик невиношування вагітності залежить від кількості попередніх репродуктивних втрат, зокрема після одного мимовільного аборту становить 23%, після 2 - 29% і після 3 - 55%.

Виявлено, що в 22% пацієнток І групи вагітність настала з 1 спроби, а після 4 і більше спроб в 42%. У ІІ групі з 1 спроби в 32%, а після 4 і більше спроб в 22%.

Таким чином, з урахуванням особливостей репродуктивного та соматичного анамнезу «репродуктивний потенціал» у жінок після ЕКЗ (як при донорських так і власних яйцеклітинах) знижений, що істотно зумовлює подальший перебіг вагітності.

Показник клінічних вагітностей у дослідженні у ЕКО-ДО був вищим і склав 42%, ЕКО-СЯ - 32%. За даними Кулакова В.І. (2005), цей показник доходить до 60%. Існує кілька пояснень щодо цього феномена, проте це питання продовжує залишатися невирішеним. На думку Кулакова В.І. (2005), результати після ЕКЗ-ДО залежать від підготовки ендометрію до переносу та «якості» ембріона з використанням «молодий» донорської яйцеклітини. У багатьох країнах, включаючи Україну, для жінок, які добровільно віддають свої яйцеклітини для програм ЕКО-ДО, вік обмежений 32 роками. Використання «молодий» яйцеклітини від жінки без ускладненого репродуктивного та соматичного анамнезу можливе сприяє попередженню ускладнень у «вікової» вагітної з ускладненим репродуктивним і соматичним анамнезом.

Всі вагітні після ЕКЗ отримували підтримуючу гормональну терапію, при цьому препарати, дози і способи застосування у визначалися індивідуально, тривалість в середньому становила 12-14 тижнів.

В Україні в даний момент не існує єдиного погляду щодо доз і строків застосування гормональної підтримки після ЕКЗ. Дані літератури щодо терміну проведення гормональної підтримки вагітності після ЕКЗ різноманітні: до 4-5 тижнів (Корнілов Н.В., 2005), в середньому 9,4 тижнів (Белоборородов С.М., 2005). За даними західних фахівців проведення гормональної підтримки обов'язково здійснюють не менше 2 тижнів після перенесення ембріона але не більше 4-5 тижнів.

Це один з важливих питань щодо збереження вагітностей після ЕКЗ, який потребує детального вивчення. І тут варто згадати і погодитися з думкою проф. В.І. Кулакова (2005), що тривале застосування гормональних препаратів після ЕКЗ відображає більш психологічну залежність лікарів і пацієнтів, ніж об'єктивну необхідність.

Поширеним ускладненням у вагітних ЕКО-ДО в I триместрі була загроза переривання, яка спостерігалася в 49%. Відзначено тенденцію до зростання частоти загрози переривання щодо вагітних II групи (41%). Кілька частіше ця патологія спостерігалась у віці до 35 років і склала 52% (у II групі - 40%). При природного вагітності - 17%.

Враховуючи високий відсоток загрози переривання, були проаналізовані клінічні прояви цього ускладнення. Суб'єктивні прояви (болі внизу живота) частіше спостерігалися у вагітних III групи - 38% (І група - 24%, II - 25%). Об'єктивні прояви (наявність кров'яних виділень з піхви) частіше спостерігалися у вагітних II групи - 17% (І група - 15%, IІI - 10%). УЗД прояви (ретрохоріальная гематома плодового яйця, підвищений тонус міометрія) діагностовані тільки в групах після ЕКЗ, зокрема в I групі - у 10%, в II - 8%. Всім жінкам проводилася зберігає терапія.

У I триместрі репродуктивні втрати частіше спостерігалися у пацієнток ЕКО-ДО після 35 років і склали 9%.

Серед причин, які призвели до переривання вагітності в II триместрі, слід зазначити пізно діагностовану істміко-цервікальної недостатність (ІЦН), яка спостерігалася в I групі - 12% (II група - 9%). За даними літератури, до 80% мимовільних переривань вагітності, в тому числі і після ЕКЗ, припадає на I триместр. Відсоток ранніх викиднів, пов'язаних з генетичними дефектами, становить від 40 до 60%. Причинами переривання природно настала вагітності може з'явитися персистуюча вірусно-бактеріальна інфекція, аутоімунні порушення, нейроендокринні порушення, психоемоційні та інші фактори.

За даними літератури, до близько 30% випадків загрози переривання вагітності у II триместрі протікають з клінічною картиною ІЦН. Своєчасна і рання її діагностика можлива за допомогою УЗД з використанням вагінального датчика з подальшою хірургічною корекцією шийки матки.

Вивчення маркерів порушення гестаційного процесу показало, що вміст хорионального гонадотропіну і вільного естріолу в крові у пацієнток в І і ІІ групах не змінювалося відносно показників ІІІ групи. Не знайдено різниці між відповідними показниками в залежності від кількості плодів і характеру використаних яйцеклітин (власне або донорська).

При проведенні гормонального моніторингу в першій половині вагітності встановлено, що баланс статевих гормонів у пацієнток I і II груп був вище фізіологічного. У вагітних І та ІІ груп у ранні терміни мало місце абсолютна і відносна гіперестрогенія, представлена ​​підвищенням концентрації естрадіолу в крові і зниженням співвідношення прогестерон / естрадіол. Слід зазначити, що при цьому темпи збільшення естрадіолу в крові в динаміці були більше, ніж прогестерону. Концентрація естрадіолу в крові до 12-16 тижнів збільшилася в 5,2 рази щодо показника в 5-8 тижнів, концентрацію прогестерону, - тільки в 2,4 рази. У І групі ці зміни спостерігалися довше і мали більш виражений характер.

Особливу увагу заслуговує питання багатоплідності після ЕКЗ. За останні 10 років у зв'язку з широким впровадженням в клінічну практику методів стимуляції овуляції і ЕКО різко підвищилася частота багатоплідної вагітності. За даними літератури серед вагітностей, що наступили в результаті ЕКЗ, до 35% є багатоплідними. При цьому в 24-28% випадків відзначаються двійні, в 4-6% - трійні і в 0,6% - вагітності більш високого порядку. Як відомо, вагітність і пологи при багатоплідді нерідко протікають з акушерськими і перинатальними ускладненнями, частота яких відносно помірна при двійні, але особливо висока при вагітності 3 і більше плодами. У разі наявності багатоплідної вагітності (більше 3 ембріонів) рекомендується проводити редукцію багатоплідної вагітності з обов'язковим інформуванням пацієнтки про можливі ускладнення. Крім того, в останні роки для профілактики настання багатоплідної вагітності в програмах ДРТ рекомендується проводити перенесення не більше 3 ембріонів (Туманова Л.Є., Рябенко Є.П., 2003).

Багатоплідні вагітності (двійні) у І групі склали 29%, у ІІ групі - 25%. Слід зазначити, що у вагітних до 35 років у І групі частота двійнят досягала 67%, а в II - 25%. У обстежених жінок клінічний результат при багатоплідній вагітності склав: у I групі викидні - 25%, передчасні пологи - 44%; в ІІ групі 20% і 47% відповідно.

Проведений клінічний аналіз 243 пологів після ЕКЗ в клініці «Ісіда» за 2005-2008 роки також показав, що багатоплідні вагітності (двійні) із загальної кількості пологів склали 31%.

Враховуючи, що В Україні за останні 5 років частота багатоплідних вагітностей підвищилася на 82% (у розрахунку на 100 розпочатих циклів частота переносу 2 ембріонів - в 2,1 рази, 3 ембріонів - 2,5 рази) особливе значення набуває проблема за їх веденням та надання спеціалізованої неонатологічної допомоги в разі передчасних пологів.

Проведене дослідження біохімічних показників протягом 3 триместрів показало, що у пацієнток ЕКО-ДО середні рівні показників АЛТ та АСТ спостерігалися на рівні верхньої межі норми, були достовірно вище щодо показників груп ЕКО-СЯ і природного вагітності. Слід зазначити, що в 19% вагітних після ЕКЗ-ДО показники АЛТ були вище норми в 2-3 рази, в групі ЕКО-СЯ тільки в 6%. У пацієнток групи ЕКО-ДО показники рівня білірубіну в крові протягом вагітності був достовірно вищим. При цьому, найбільш високі показники відзначені в третьому триместрі. Аналогічна динаміка стосувалась і показників рівня холестерину.

Отримані дані переконливо показують, що печінка у вагітних після ЕКЗ-ДО функціонує з додатковим навантаженням. Це пояснюється по-перше з специфічної підготовкою до запліднення з використанням великих доз гормональних препаратів, у тому числі естрогенів, по-друге з тривалої підтримуючої гормональної терапією прогестинами.

Як орган, який регулює всі види обміну, печінка відіграє головну роль в адаптаційних процесах при вагітності. Функціонування печінки у вагітних ЕКО-ДО з додатковим навантаженням потребує мобілізації додаткових функціональних ресурсів. Отримані дані відображають початкові явища зриву адаптаційних реакцій організму, що проявляється розвитком пізнього гестозу.

Виявлено, що пізній гестоз спостерігався в групі ЕКО-ДО в 27%, у групі ЕКО-СЯ - 23% і при природного вагітності 14%. Як правило, у вагітних ЕКО-ДО спостерігалися форми поєднаного гестозу, а природного беремености тільки «чистої» гестоз.

За даними літератури, частота виникнення пізнього гестозу у вагітних після ЕКЗ, значно перевищує показники в загальній популяції. Частота пізнього гестозу становить: 34% (В.І. Кулаков, 2005), 74% (М.О. Рєпіна, 2004), 7-16% (Sunol J., 2007). Значна розбіжність даних може бути пояснено різницею у визначенні поняття «гестоз» вітчизняними та закордонними дослідниками, а також невідповідністю, у визначенні його клінічних проявів. Разом з тим, наведені дані сучасної літератури свідчать про те, що питання розвитку пізнього гестозу після ЕКЗ потребує подальшого вивчення.

Передчасні пологи спостерігалися в I групі в 24% (II група - 23%, III - 6%). При багатоплідній вагітності (двійнятах) передчасні пологи склали в I групі 44% (ІІ група - 47%). Необхідно відзначити, що після 35 років мала місце виражена тенденція до зростання частоти передчасних пологів.

Частота плацентарної недостатності практично не відрізнялася у всіх групах і склала: ЕКО-ДО - 12% (ЕКО-СЯ - 10%, природна вагітність - 9%).

Таким чином, актуальним питанням при веденні вагітних після ЕКЗ, є розробка алгоритму досліджень, спрямованих на своєчасну діагностику передчасних пологів, пізнього гестозу, плацентарної недостатності і раннім початком ефективних профілактичних і лікувальних заходів.

Особливості репродуктивного та соматичного анамнезу, перебігу вагітності у жінок після ЕКЗ визначають і план ведення пологів.