Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление медицина

*Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии*

Допускается к защите

заведующая кафедрой

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* д.м.н., проф. Ниаури Д.А.

*(подпись)*

*«\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_г*

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**на тему:**

ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТАЦИИ

У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРОГРАММ ЭКО (ЭКО-ИКСИ)

Выполнила студентка группы 15.С03-м (603)

Коночкина Вероника Игоревна

Научный руководитель:

Проф., д.м.н.. Гзгзян Александр Мкртичевич

Санкт-Петербург

2021 год

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

[**ВВЕДЕНИЕ** 6](#_Toc72630995)

[*Актуальность темы* 6](#_Toc72630996)

[*Цель и задачи исследования* 7](#_Toc72630997)

[**ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ** 9](#_Toc72630998)

[*Бесплодие в современном мире* 9](#_Toc72630999)

[*Вспомогательные репродуктивные технологии: общая информация* 10](#_Toc72631000)

[*Показания для проведения ЭКО, ИКСИ* 11](#_Toc72631001)

[*Основные этапы проведения ЭКО/ЭКО-ИКСИ* 13](#_Toc72631002)

[*Осложнения при проведении программ ЭКО/ЭКО-ИКСИ* 15](#_Toc72631003)

[*Плацента и ее роль в росте и развитии плода* 16](#_Toc72631004)

[*Характеристика виллезного дерева плаценты* 19](#_Toc72631005)

[*Функции плаценты* 23](#_Toc72631006)

[*Хроническая плацентарная недостаточность* 26](#_Toc72631007)

[*Особенности формирования системы мать-плацента-плод после применения ВРТ* 30](#_Toc72631008)

[**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ** 35](#_Toc72631009)

[*Материалы исследования* 35](#_Toc72631010)

[*Методы исследования* 36](#_Toc72631011)

[**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ** 38](#_Toc72631012)

[*Акушерско-гинекологический и соматический анамнез* 38](#_Toc72631013)

[*Течение беременности* 43](#_Toc72631014)

[*Течение родов* 45](#_Toc72631015)

[*Новорожденные* 48](#_Toc72631016)

[*Микроскопическое исследование плацент* 53](#_Toc72631017)

[*Обсуждение результатов* 57](#_Toc72631018)

[**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** 61](#_Toc72631019)

[**ВЫВОДЫ** 63](#_Toc72631020)

[**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** 65](#_Toc72631021)

[**ПРИЛОЖЕНИЯ** 72](#_Toc72631022)

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АТ – антитела

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГСД – гестационный сахарный диабет

ГнРГ – гонадотропинрелизинг гормон

ГТ – гормональная терапия

ДДЗП – дегенеративно – дистрофические заболевания позвоночника

ИА – ингибиторы ароматазы

ИИ – искусственная инсеминация

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

КПР – компенсаторно-приспособительная реакция

МПК – маточно-плодовый кровоток

НИИ – научно-исследовательский институт

ОАГА – отягощенно акушерско - гинекологический анамнез

ОАА – отягощенный акушерский анамнез

ОГА – отягощенный гинекологический анамнез

ПГТ – преимплантационное генетическое тестирование

ПЛ – плацентарный лактоген

ПН – плацентарная недостаточность

ППК – плодово-плацентарный кровоток

ПЭ – преэклампсия

СГЯ - синдром гиперстимуляции яичников

СД – сахарный диабет

СКМ – синцитиокапиллярная мембрана

СТБ – синцитиотрофобласт

ФПС – фетоплацентарная система

ХГТ – хорионический гонадотропин

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЦТБ – цитотрофобласт

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭПС – эндоплазматическая сеть

СО2 – углекислый газ

О2 – кислород

PPAR – рецептор активирующий проксимальную пролиферацию

**ВВЕДЕНИЕ**

*Актуальность темы*

В течение последних десятилетий отмечается увеличение количества детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1], [2]. Показана высокая частота осложнений при беременности, наступившей после применения программ ВРТ, среди которых ведущие места занимают хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) -70%, преэклампсия (40%), задержка развития плода (18-30%), невынашивание (18,5-21,8%), гестационный сахарный диабет (5,4-6,8%), патология прикрепления плаценты (2,1-3,6%) [2], [3]. Осложненное течение беременности у женщин после ВРТ связано как с соматической патологией, так и с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, послужившим причиной бесплодия [4], [5]. Причиной развития осложнений беременности могут быть нарушения процессов формирования плаценты.

Большое внимание уделяется этиологии, патогенезу и возможностям терапии хронической плацентарной недостаточности при беременности, наступившей после применения программ ВРТ [6], [7], [8], однако по данным литературы представлены единичные работы об особенностях строения плаценты, как на клеточном, так и на ультраструктурном уровнях. Так, показано, что при вторичном бесплодии встречаемость в плацентах хронической плацентарной недостаточности после применения ВРТ выше, в отличие от первичного бесплодия. Zhang. Y et al., 2010 отмечали изменения плацентарного барьера на ультраструктурном уровне, которые, по мнению авторов, приводят к нарушению трансплацентарного обмена веществ.

Результаты работы могут быть применены врачами акушерами-гинекологами на разных этапах ведения пациенток: при планировании беременности в качестве реализации профилактических и лечебных мероприятий, которые направлены на предотвращение формирования плацентарной недостаточности, в вопросах ведения беременности после применения программ ВРТ и прогнозирования возникновения осложнений беременности у разных групп пациентов, а также в прогнозировании перинатального исхода для новорожденных.

## *Цель и задачи исследования*

**Цель исследования**

Изучить особенности клинического течения беременности, перинатальных исходов и гистологического строения плацент при беременностях, наступивших в результате применения различных методов ВРТ.

**Задачи исследования**

1. Изучить клинико-анамнестические данные пациенток и структуру показаний к применению ЭКО и ЭКО-ИКСИ.

2. Изучить особенности течения беременности и родов, наступивших после применения программ ЭКО и ЭКО-ИКСИ.

3. Оценить перинатальные исходы беременностей, наступивших после применения программ ЭКО и ЭКО-ИКСИ.

4. Оценить особенности гистологического строения плацент от беременностей, наступивших после применения программ ЭКО, ЭКО-ИКСИ и от самопроизвольно наступивших беременностей, протекавших без осложнений.

5. Выявить особенности течения беременности, ее исходов, гистологического строения плацент в группах ЭКО, ЭКО-ИКСИ и при самостоятельно наступившей неосложненной беременности.

# **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

## *Бесплодие в современном мире*

По данным различных источников, бесплодие в России колеблется от 8,0% до 17,8%, и в развитых странах его встречаемость не имеет серьезных отличий от российских данных [1], [9], [10]. Столь высокие цифры бесплодия формируются не только за счет женского фактора бесплодия, которое составляет 45% среди женщин репродуктивного возраста, но и за счет мужского бесплодия, составляющего 40%, в то время как сочетанное бесплодие составляет 15% [11], [12]. При этом, как женское, так и мужское бесплодие может быть первичным, если беременность ранее никогда не наступала, и вторичным, если была хотя бы одна беременность вне зависимости от ее исхода (роды, выкидыш, внематочная беременность, аборт).

Основными причинам женского бесплодия являются эндокринные нарушения, включая синдром поликистозных яичников, трубно-перитонеальное бесплодие, эндометриоз [13], [14].

Причинами мужского бесплодия являются воспалительные заболевания, передающиеся половым путем, развитие идиопатической олигозоопермии и астенозооспермии, варикоцеле, первичные тестикулярные нарушения, крипторхизм, обтурация семявыносящих путей, гонадотропная недостаточность, аномалии кариотипа, системные болезни, а также различные иммунные и ятрогенные причины [15].

Статистически, наиболее распространенной причиной бесплодия в браке являются воспалительные изменения в половой системе [14]. Бесплодие, обусловленное трубно-перитонеальным фактором, занимает первую позицию в структуре бесплодного брака и составляя 35-60% от всех форм бесплодия. Доля трубного фактора составляет 35-40%, а встречаемость перитонеальной формы составляет около 9-34,0% случаев [14]. Проводимые различные внутриматочные манипуляции (аборты, выскабливания эндометрия и т.д.) на органах малого таза и брюшной полости, также являются фактором, приводящим к воспалительным изменениям полового аппарата и бесплодию.

Важным звеном патогенеза при бесплодии и наличии воспалительной патологии представляется хронический эндометрит, при котором возникают изменения в эндометрии, такие как нарушение взаимодействий между клетками, повреждение экстрацеллюлярного матрикса, периваскулярное склерозирование стромы, нарушение ангиоахитектоники ткани, дисфункция стероидных рецепторов, появление противовоспалительных цитокинов, ишемия ткани, что способствует снижению рецептивности эндометрия и нарушению процессов имплантации и плацентации.

Встречаемость эндометриоза при бесплодии достигает 59,0%, при котором основным фактором, в снижении фертильности, является нарушение процессов созревания ооцита и его дальнейшей имплантации [16].

## 

## *Вспомогательные репродуктивные технологии: общая информация*

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) представляют собой группу методов терапии бесплодия, при которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне организма. На сегодняшний день ВРТ являются единственным способом медицинской помощи при неизлечимых формах бесплодия у супружеских пар [17], [10]. С момента первой успешной программы экстракорпорального оплодотворения, увенчавшейся родами в 1978 году, методики его проведения неоднократно совершенствовались, а частота применения продолжает постоянно расти.

Однако, беременности, наступившие после применения программ ВРТ, относятся к группе высокого риска, так как протекают с осложнениями, такими как хроническая плацентарная недостаточность (ХПН), преэклампсия, патология прикрепления плаценты. Основой для развития подобных осложнений является наличие отягощенного анамнеза у матери, а также, по мнению ряда авторов стимуляция овуляторного цикла, которая может приводить к нарушению гравидарной трансформации эндометрия и нарушению процессов формирования плаценты. Патологические изменения в процессах инвазии трофобласта приводят к ранним потерям беременности или формированию плацентарной недостаточности при прогрессирующей беременности. Авторами описаны изменения плацентарного барьера на ультраструктурном уровне после применения программ ВРТ, которые приводят к нарушению трансплацентарного обмена газов и питательных веществ, что, в свою очередь, сказывается на состоянии плода и может приводить к неблагоприятным перинатальным исходам.

## *Показания для проведения ЭКО, ИКСИ*

Современные репродуктивные технологии позволяют решить проблему бесплодия семейным парам, однако большинство женщин, нуждающихся в их помощи, имеют отягощенный соматический анамнез, нарушения репродуктивной функции, а также возраст для первых родов в среднем на 3-5 лет больше, чем в популяции [2].

Показаниями для проведения ВРТ являются [18]:

* отсутствие беременности при лечении бесплодия в течение 12 месяцев при возрасте женщины до 35 лет или в течение 6 месяцев при возрасте женщины 35 лет и старше;
* вероятность преодоления бесплодия с применением ВРТ выше, чем другими методами;
* абсолютное бесплодие (отсутствие матки, яичников, отсутствие или непроходимость обеих маточных труб, азооспермия и др.).

При отсутствии бесплодия программы ВРТ могут быть выполнены:

* при наличии показаний к преимплантационному генетическому тестированию (ПГТ);
* при сексуальных нарушениях, препятствующих выполнению полового акта;
* ВИЧ-инфицированным дискордантным парам.

Показания к проведению ЭКО [18]:

* отсутствие или блокаде фаллопиевых труб;
* тяжелое мужское бесплодие (низкая подвижность или малое количество сперматозоидов);
* эндометриоз после неудачи других методов лечения;
* эндокринное бесплодие (при безуспешности гормонотерапии);
* плохое качество спермы (олигоастенозооспермия I–II степени);
* абсолютное бесплодие, обусловленное отсутствием или функциональной неполноценностью (дисгенезия гонад, преждевременная менопауза, ареактивные яичники, синдром лютеинизации неовулирующего фолликула) яичников (в этих случаях при ЭКО используют донорские ооциты),
* смешанное бесплодие.

Показаниями к проведению ИКСИ являются [18]:

* выраженная олигозооспермия (менее 10 миллионов сперматозоидов в 1 мл эякулята);
* астенозооспермия в сочетании с олигозооспермией любой степени выраженности (менее 30% активно подвижных сперматозоидов, а общая концентрация сперматозоидов менее 20 миллионов/мл);
* азооспермия (отсутствие зрелых сперматозоидов в эякуляте) любого происхождения, если подвижные сперматозоиды выявлены при пункции яичка или его придатка;
* криоконсервированные сперматозоиды, у которых после разморозки низкие показатели;
* отсутствие оплодотворения в предыдущих программах ЭКО (как правило, это связано с невозможностью проникновения сперматозоидом через оболочку яйцеклетки);
* необходимость генетической предимплантационной диагностики.

## *Основные этапы проведения ЭКО/ЭКО-ИКСИ*

Любая программа ВРТ начинается со всестороннего и полного обследования пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями и с учетом стандартов медицинской помощи.

Основные этапы проведения программ:

1. Овариальная стимуляция (короткий протокол, длинный протокол, супердлинный протокол);

Варианты стимуляции яичников в протоколах ЭКО [19], [20]:

* естественный цикл (нестимулированный, спонтанный); получают не более 1 ооцита;
* модифицированный естественный цикл, в котором используют триггер финального созревания ооцитов и антагонистов ГнРГ для предотвращения спонтанного преждевременного пика ЛГ, получают не более 1 ооцита;
* умеренная («мягкая») стимуляция, применяют низкие дозы ГТ, «позднее» начало их введения, проводят стимуляцию антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы (ИА), получают обычно от 2 до 7 ооцитов;
* обычная стимуляция, применяются стандартные протоколы стимуляции, получаем 8 ооцитов и более.

2. Пункция фолликулов яичников для получения ооцитов.

3. Инсеминация ооцитов специально подготовленной спермой мужа (партнера) методом ЭКО или путем инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита.

4. Культивирование эмбрионов в течение 3 или 5 дней. Наибольшая частота наступления имплантации и беременности наблюдается при переносе эмбрионов с ранним наступлением первого деления и быстрыми темпами дробления, имеющих более семи бластомеров одинаковой формы, равного размера и наличием не более 15% цитоплазматических фрагментов на 3-й день наблюдения [21]. Одним из важнейших критериев отбора эмбрионов для последующего переноса в полость матки является их способность к формированию бластоцисты [22]. Перенос эмбриона в стадии бластоцисты увеличивает частоту наступления беременности до 50-60% случаев на эмбриоперенос [23], [24].

5. Перенос или криоконсервация эмбрионов в полость матки. Возможен перенос не более 2 эмбрионов. Пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом и патологией матки показан селективный перенос 1 эмбриона.

Криоконсервация эмбрионов производится при необходимости сохранения половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов с целью дальнейшего использования при лечении бесплодия с применением программ ВРТ или ИИ; сохранение фертильности онкологических больных перед химио- и лучевой терапией и т.д.

## *Осложнения при проведении программ ЭКО/ЭКО-ИКСИ*

Проведение каждого этапа программы ЭКО может иметь осложнения, в том числе угрожающие жизни женщины.

На первом этапе стимуляции яичников, вследствие гормональной стимуляции яичников, может развиться синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). СГЯ проявляется увеличением яичников за счет многочисленных кист, кровоизлияний и отека стромы, вздутием, ощущением вздутия и тяжести внизу живота, выпотом в серозные полости, развитием электролитного дисбаланса, гиповолемии, гемоконцентрации, снижением почечной перфузии, а в тяжелых случаях может осложниться острой почечной недостаточностью, тромбоэмболией, респираторным дистресс-синдромом взрослых [19].

На этапе пункции яичников следует опасаться кровотечения как из стенки влагалища в месте введения пункционной иглы, так и внутрибрюшного кровотечения из ткани яичника. Нельзя упускать возможность развития нагноения послеоперационной раны, перекрута яичников, гнойно-септических процессов, несостоятельности швов, разрыва яичника, повреждения мочевого пузыря, кишечника и других соседних органов. Частота таких осложнений не превышает 0,1%.

На этапе переноса эмбрионов, есть риск развития кровотечения или инфекционного процесса. Для предупреждения негативных последствий, необходимо отказаться от половых контактов в первые несколько недель после переноса, исключить чрезмерные психоэмоциональные и физические нагрузки.

Возможно развитие аллергических реакций, связанных с введением препаратов для стимуляции овуляции. Для профилактики данного осложнения, необходимо тщательно собирать анамнез, при необходимости проводить аллергопробы.

Высокая частота многоплодной беременности после применения ВРТ связана с переносом в полость матки нескольких эмбрионов, нередко осложняется самопроизвольными выкидышами и преждевременными родами. Чтобы снизить частоту невынашивания беременности рекомендуется переносить 1 эмбрион. При прогрессирующей многоплодной беременности пациентке может быть предложено проведение редукции плода.

Также при проведении программ ЭКО-ИКСИ при хирургическом получении сперматозоидов возможно развитие таких осложнений как гематомы (кровоизлияние в ткани) мошонки, интратестикулярные гематомы, инфицирование операционной раны. Данные осложнения, составляют менее 1%.

## *Плацента и ее роль в росте и развитии плода*

Плацента – это орган плода, с помощью которого осуществляются процессы его жизнедеятельности, такие как дыхание, питание, транспорт продуктов обмена, синтез белков, гормонов [6].

После попадания зародыша в матку на 6-7-е сутки развития и контакта бластоцисты с эндометрием, запускается процесс дифференцировки трофобласта, обладающего инвазивными свойствами. Клеточная часть трофобласта дифференцируется на две части — внутренний слой цитотрофобласт и внешний слой – синцитиотрофобласт. Синцитиотрофобласт представляет собой непрерывный толстый слой многоядерной цитоплазмы. Его поверхностная часть ацидофильна, содержит многочисленные пиноцитозные пузырьки, вакуоли, трубочки гладкой ЭПС. Глубокая, базальная часть симпластотрофобласта базофильна из-за большого количества цистерн гранулярной ЭПС и свободных рибосом.

На ранних стадиях беременности синцитиотрофобласт принимает участие в имплантации. На поздних сроках беременности синцитиотрофобласт выполняет обменную функцию плаценты и продуцирует гормоны плаценты: хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, лептин, инсулиноподобный фактор. При имплантации в зародыше возрастают пролиферативные процессы, образуется внезародышевая мезенхима, которая изнутри выстилает цитотрофобласт и является источником развития соединительной ткани в составе ворсин и формирует ворсинчатый цитотрофобласт [25].

Выделяют первую и вторую волну инвазии трофобласта [26].

Первая волна происходит в 6-8 недель и реализуется цитотрофобластом, который проникает, достигает спиральных артерий, способствует разрушению эласто-мышечных элементов, в результате чего формируются артериальные устья, сообщающиеся с межворсинчатым пространством. Начинаясь с 4-й недели, миграция интерстициального цитотрофобласта достигает максимума на 6 -8-й неделях, распространяется до миометрия и в дальнейшем продолжается в краевых зонах маточно-плацентарной области.

В первой волне цитотрофобластической инвазии происходит перемещение интерстициального цитотрофобласта внутрь просвета эндометриальных артерий с образованием в них пристеночных или обтурирующих цитотрофобластических «пробок», а также появление многоядерных гигантских клеток, которые, локализуются в периферических отделах инвазивного поля. Первичный трофобласт выделяет протеолитические ферменты, осуществляя nротеолиз. Полнота и глубина инвазии определяются способностью трофобласта и процессом аутолиза маточного эпителия, происходящие под контролем прогестерона и способностью бластоцисты к протеолизу. Во время имплантации в трофобласте продолжается дробление и появляются цитоплазматические выросты (первичные ворсинки).

В период 17-19-х суток происходит увеличение диаметра хориального мешка с дальнейшей его дифференцировкой на два отдела: rладкий хорион, истончающийся сегмент, выбухающий в полость матки, и ветвистый хорион, где продолжаются процессы врастания мезенхимы в дистальные сегменты клеточных колонн и образование типичных мезенхимальных ворсин, со сплошной оболочкой из цито- и синцитиотрофобласта. В них появляются боковые ветви и увеличивается объем межворсинчатого пространства. В области гладкого хориона ветвления ворсин не происходит.

К концу 1 триместра беременности сформировано порядка 20-30 маточно-плацентарных артерий, которых недостаточно для дальнейшего развития плода, из-за чего возникает несоответствие притока артериальной материнской крови запросам развивающейся плаценты и интенсивного органогенеза плода (очередной гипоксический стимул).

На 15-й неделе запускается вторая волна цитотрофобластической инвазии, которая достигает максимума на 16-18-й неделе. Осуществляется в артерии прилежащего миометрия и по периферии плаценты, захватывая новые спиральные артерии близлежащего париетального эндометрия, в результате чего происходит рост плаценты и увеличение общей площади по глубине ее проникновения в толщу миометрия.

Во второй волне происходит продвижение в центральную зону плацентарной площадки интерстициального и внутрисосудистого цитотрофобласта через стенки эндометриальных сегментов артерий, выход его через поврежденный эндотелий в радиальные артерии матки, осуществляя гестационную перестройку радиальных артерий и дальнейшая внутрисосудистая миграции, с этого момента его называют внутрисосудистым цитотрофобластом.

Во втором триместре неосложненной клинически беременности плацента характеризуется преобладанием промежуточных недифференцированных и дифференцированных ворсин. Инвазивные процессы в краевых зонах маточно-плацентарной области сохраняются до 35-36 недель, а с 36-й недели и до окончания беременности происходит спад цитотрофобластической инвазии с признаками структурной инволюции части интерстициального цитотрофобласта и многоядерных гигантских клеток.

## *Характеристика виллезного дерева плаценты*

Зрелая плацента имеет дольчатое строение, вместе с тем единицей является котиледон. Их число составляет от 15-20 до 30-40. Каждый котиледон имеет стандартное строение и представляет собой древовидное ветвление опорной ворсины I порядка, отходящими от нее опорными ворсинами II порядка, III порядка, промежуточными дифференцированными ворсинами от которых отходят терминальные ворсины [27]. Виллезное дерево доношенной плаценты представлено различными генерациями ворсин хориона, имеющие существенные различия между собой. Дифференцировка ворсин осуществляется в течение всей беременности, вплоть до родов [28]. В процессе дифференцировки ворсин уменьшается барьер между материнским и плодным кровотоком вследствие истончения СТБ, снижения количества клеток ЦТБ и уменьшения диаметра ворсин, вместе с тем капилляры плода приближаются к поверхности ворсин, при этом уменьшается расстояние диффузии [29].

Различные патологические варианты строения ворсинчатого дерева плаценты по-разному влияют на состояние плода и перинатальные исходы [6]. При плацентах с преобладанием промежуточных ворсин обеспечиваются условия для нормального развития плода, в то же время, при повышенной потребности плода в кислороде во время родов резервные возможности таких плацент могут оказаться недостаточными. Вариант хаотичных склерозированных ворсин и преждевременное созревание ворсинчатого дерева сопровождаются наиболее выраженными клиническими признаками хронической плацентарной недостаточности[30].

*Стволовые или якорные* ворсины хориона выполняют опорную и гемодинамическую функции: в основном они осуществляют транспорт крови и в меньшей степени участвуют в диффузии газов и метаболитов. В зрелой плаценте их численность составляет около 20%. Эти ворсины формируют соединительнотканный каркас котиледона. Строму стволовых ворсин образует плотное расположение коллагеновых волокон с фиброцитами и макрофагами [31]. Гистологически в этих ворсинах преобладает строма, в то время как эндотелий составляет около 18% площади поперечного сечения ворсины во втором триместре беременности [32]. В каждую стволовую ворсину плаценты вступает один артериальный сосуд, он разделяется и в конечные разветвления ворсины вступают артериолы, ветвления которых образуют микроциркуляторное русло. У капилляров конечных ворсин непрерывный эндотелий и непрерывная базальная мембрана. Капилляры собираются в венулы, последние формируют вены, повторяющие ветвления артериального русла, из которых в хориальной пластинке образуется пупочная вена, по которой кровь, обогащенная кислородом и питательными веществами, поступает в плод.

*Промежуточные ворсины.* При клинически неосложненном течении беременности на сроках до 25 недель наблюдаются преимущественно промежуточные недифференцированные ворсины. На сроке беременности 25 недель количество промежуточных недифференцированных приблизительно равно количеству промежуточных дифференцированных. На сроках беременности после 28 недель преобладают промежуточные дифференцированные ворсины. К концу беременности около 25%-30 всего объема ворсин приходится на дифференцированные промежуточные. Они выполняют эндокринную, генеративную и опорную функции. От промежуточных дифференцированных ворсин ответвляются терминальные [27].

Строма зрелых промежуточных ворсин состоит из дезориентированных тонких пучков соединительнотканных волокон. Покровный хориальный эпителий имеет двурядное строение, поскольку сохраняется слой цитотрофобласта и не происходит образования синцитио-капиллярных мембран и синцитиальных почек [32].

*Промежуточные недифференцированные (13-24 нед.)* **–** это многолопастные ворсины овальной формы, строма рыхлая с 5-6 центрально расположенными сосудами с утолщенной стенкой. В просвете стромальных каналов, которые сформированы отростаками фибробластов определяются плацентарные макрофаги. На поверхности ворсин находятся синцитиальные почки и узлы. Термин «промежуточные» подразумевает, что эти ворсины имеют диаметр средний между самыми крупными стволовыми и самыми мелкими терминальными. Термин «недифференцированные» означает отсутствие синцитиокапиллярных мембран [27].

Синцитиальные почки – это выросты стромы с капиллярами, как признак образования новых генераций ворсин. Синцитиальные узлы находятся на ножке и состоят из плотно расположенных ядер синцитиотрофобласта, в которых визуализируется четкие ядрышки. В течение второго триместра преобладают недифференцированные промежуточные ворсины, а в начале третьего триместра они трансформируются в промежуточные дифференцированные и только небольшое их количество (менее 5% объема) сохраняется в центре котиледонов до конца беременности [33][29].

*Промежуточные дифференцированные ворсины (25-28 нед.)* – это ворсины, которые имеют небольшое количество ответвлений, за счет чего на поперечном срезе имеют округлую или овальную форму, содержат сосуды и капилляры в рыхлой соединительнотканной строме, стромальные каналы отсутствуют. В них увеличивается количество синцитиальных почек и узлов, а также появляются первые синцитиокапиллярные мембраны (СКМ). При слиянии базальных мембран эндотелия и безъядерных участков синцитиотрофобласта образуются синцитиокапиллярные мембраны. В СКМ материнский и эмбриональный кровоток наиболее приближены, благодаря этому В СКМ осуществляется диффузия газов и метаболитов за счет приближенного материнского и эмбрионального кровотока.

*Терминальные ворсины.* Терминальные ворсины представляют собой заключительные генерации ворсин, на долю которых к доношенному сроку беременности приходится более 50% всех ворсин [34], [27].

Терминальные ворсины (29-36 нед.) мелкие, округлой формы, содержат в строме 5-6 СКМ и множество синцитиальных узлов на поверхности. Редко они покрыты расположенными клетками СТБ [6], [34].

Терминальные специализированные ворсины (37-40 нед.) появляются в течение последнего месяца беременности появляются терминальные специализированные ворсины. Они содержат только СКМ. Синцитиокапиллярная мембрана состоит из общего бесклеточного слоя эндотелия и эпителия толщиной 4,33±0,17 мкм (2). Подобное строение терминальных специализированных ворсин обеспечивает возможность прямой диффузии кислорода, питательных веществ и метаболитов между материнским и плодовым кровотоками [27], [35].

Функциональная роль ворсин хориона:

1. Барьерная функция ворсин.

* элементы ворсин составляют так называемый гематоплацентарный барьер, отделяющий кровь плода от крови матери.
* компоненты барьера:

- эндотелий капилляров плода (находящихся в ворсинках),

- соединительная ткань сосудов и стромы ворсин,

- эпителий ворсин,

- цитотрофобласт и симпластотрофобласт, фибриноид Лангханса.

* во многих участках (особенно на поздних стадиях беременности) барьер сводится только к эндотелию капилляров плода и истонченному слою симпластотрофобласта.

2. Эндокринная функция эпителия ворсин. Сипластотрофобласт и (в меньшей степени) цитотрофобласт секретируют целый ряд очень важных гормонов. Это:

* ХГ (хорионический гонадотропин), плацентарный лактоген (пролактин),
* эстрогены и прогестины.

## *Функции плаценты*

С помощью плаценты осуществляется питание, газообмен плода, выделение продуктов метаболизма, формирование гормонального и иммунного статуса плода, что обеспечивает физиологическое течение беременности и правильное развитие плода.

В процессе беременности плацента выполняет защитную функцию, заменяет недостающие функции гематоэнцефалического барьера, защищая нервные центры и весь организм плода от воздействия токсических факторов, также обладает антигенными и иммунными свойствами. В выполнении этих функций участвуют околоплодные воды и плодные оболочки, составляющие вместе с плацентой единый комплекс [36], [37], [38].

1. Газообменная функция формируется с 3-й недели беременности, когда начитается биться сердце плода, затем начинает происходить постоянный газообмен в плаценте, путем простой диффузии поступает кислород (О2) к плоду и выводится углекислый газ (СО2) из организма плода в кровь матери [39], [40].

2. Транспорт питательных веществ (белков, жиров и углеводов) осуществляется в результате сложных процессов ферментативного расщепления и синтеза собственных метаболитов специфичных для плода.

3. Плацента накапливает и регулирует поступление витаминов в организм плода, что зависит от содержания витаминов в организме матери. Витамины способствуют активации, биологических процессов, осуществляющихся в хорионе [40].

4. В снабжении плода питательными веществами и выведении продуктов обмена большую роль играют ферменты. Активность углеводного обмена устанавливают по наличию ферментов, расщепляющих углеводы, чья активность в плаценте в 4 - 8 раз выше, чем в печени матери, и повышается по мере развития беременности и увеличения потребностей плода.

5. Эндокринная функция. Гормональная функция плаценты обеспечивает сохранение и прогрессирование беременности, за счет изменения активности эндокринных органов матери. В ней осуществляются процессы синтеза, секреции и превращения ряда гормонов белковой и стероидной структуры. В предимплантационном периоде на стадии бластоцисты зародышевые клетки секретируют прогестерон, эстрадиол и хорионический гонадотропин, имеющие важное значение для имплантации плодного яйца [41]. Имеется взаимосвязь между организмом матери, плодом и плацентой в продукции гормонов, которые секретируются плацентой и транспортируются в кровь матери и(или) плода, другие являются производными предшественников, попадающих в плаценту из организма матери и плода. Через плаценту транспортируются также неизмененные гормоны. ПГ синтезируются всинцитио- и цитотрофобласте, а также децидуальной тканью. Плацента синтезирует ХГ, ПЛ и пролактин, а также иммунореактивный ß-эндорфин, а-меланоцитостимулирующий гормон и пропиомелакорти» (предшественник АК'ГГ). Из гормонов стероидной природы синтезируются гестагены и эстрогены, которые воздействуют на обменные процессы и рост матки, вызывая гиперплазию и гипертрофию эндометрия и миометрия, а также принимают участие в развитии родового акта.

3. Защитная функция. В течение беременности в соответствии с возрастающими потребностями плода изменяется проницаемость плаценты. Происходит повышении проницаемости плаценты к концу беременности, что связано с изменениями в структуре пограничных мембран, а также с исчезновением цитотрофобласта и постепенным истончением синцитиотрофобласта ворсин плаценты [38]. Перицеллюлярный фибриноид, покрывающий клетки трофобласта препятствует прохождению материнских клеток и цитотоксических антител к плоду. Физиологическое развитие беременности обеспечивает комплекс защитных механизмов и иммунных реакций, одним из компонентов которого является иммунный (биологический) барьер между материнским организмом и плодом, образованный плацентой. Плацента является основным органом, который предотвращает прерывание беременности, чему способствует отсутствие комплекса гистонесовместимости в трофобласте, за счет чего молекулы Ig распознаются клетками трофобласта, селективно сортируются и направленно секретируются в кровоток плода. Вещества, синтезируемые плацентой, оказывают разнообразное влияние на отделы иммунокомпетентной системы матери, например, они подавляют активность лимфопоэза, блокируют рецепторы воспринимающих клеток (клеток-эффекторов), способствуют развитию и дифференцировке иммунокомпетентной системы плода. В первые недели эмбриогенеза дифференцируется групповая изоантигенная специфичность тканей трофобласта, зародыша, околоплодных вод и плодных оболочек, еще задолго до появления у плода иммунокомпетентных клеток, вступает в действие система, участвующая в иммунологических реакциях.

*Хроническая плацентарная недостаточность*

Плацентарная недостаточность - это клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушениями компенсаторно – приспособительных механизмов, обеспечивающих функциональную полноценность органа [6]. Он представляет результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма и проявляется в комплексе нарушения транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного [42].

Существует несколько основных классификаций плацентарной недостаточности, используемых в мире.

В зависимости от патогенеза выделяют [6]:

1. Гемодинамическую форму ПН, связанную с нарушениями в маточно-плацентарном и плодно-плацентарном бассейне.

2. Плацентарно-мембранную форму ПН, возникающую при снижении способности мембраны плаценты к транспорту метаболитов.

3. Клеточно-паренхиматозную форму ПН, обусловленную нарушениями клеточной активности [55, 66, 84, 93, 96, 99].

Формы ПН взаимосвязаны между собой, но не имеют специфических клинико-морфологических проявлений [71].

Классификация ПН по срокам возникновения М.В. Федoровой и Е.П. Калашникoвой [37]:

Первичная недостаточность - первые 16 неделей беременности, в течении которых происходит имплантация, плацентация и раннее созревание плаценты. Под действием генетических, эндокринных и инфекционных (бактериальных и вирусных) факторов возникает нарушение анатомии плаценты, аномалии ее расположения и прикрепления, патологические изменения в процессе васкуляризации и созревания. Исходом первичной недостаточности - гибель эмбриона или аборт в течении первого триместра беременности.

Вторичная плацентарная недостаточность - происходит уже при сформировавшейся плаценте, как следствие нарушения в МПК, КПР из-за соматических заболеваний матери, инфекционно-воспалительных изменений в самой плаценте, а также развитие в плаценте инволютивно-дистрофических изменений, таких как нарушение дифференцировки ворсинчатого хориона (преждевременное созревания, диссоциированный тип развития или патологическая незрелость виллезного дерева) [37], [43].

По клиническому течению ПН может быть острой и хронической [44]:

При остром процессе - острое нарушение децидуальной перфузии (ППК и МПК) за счет чего возникают крупные инфаркты, преждевременная отслойка плаценты или образование истинного узла пуповины. Морфологическими признаками острой недостаточности плаценты: кровоизлияния в базальную пластинку, межворсинчатое пространство тромбы, гиперемия и кровоизлияний в строму ворсин хориона, распространенный парез капилляров терминальных ворсин. Исход - гибель плода, прерывание беременности.

При хронической форме ПН - формируется на ранних сроках (в начале второй половины беременности) и длиться до момента родов. В процессе ХПН происходит нарушение питательной функции или трофическая недостаточность, дыхательная недостаточность, гормональная недостаточность.

Радзинский В.Е. выделил в зависимости от степени сохранности адаптационно компенсаторных реакций различают: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную стадии ПН [45].

При компенсированной стадии - выраженные патологические изменения в фетоплацентарной системе, такие как увеличение сосудистого индекса и появление компенсаторного ангиоматоза, начальные признаки гипотрофии плода при сохранении КПМ в плаценте. При проведении своевременной терапии возможно рождение здорового ребенка [45].

При субкомпенсированной стадии ПН - более выраженные признаки гипотрофии плода с нарушением его общего состояния и возникновением гипоксии. В плаценте обнаруживается выраженное напряжение КПР, что не обеспечивает нормальное протекание беременности и родов. В гистологической картине преобладание очагов инволюционно-дистрофических изменений стромы и хориального эпителия ворсин, отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве разной степени протяженности от очаговых до обширных полей, определяются умеренные или выраженные сосудистые нарушения с тенденцией к снижению компенсаторных процессов. Исходом является рождение ребенка в состоянии асфиксии средней или тяжелой степени [45].

При декомпенсированной ПН в ФПС возникают необратимые морфофункциональные изменения, приводящие к нарушению нормального течения беременности. Происходит резкое снижение КПР на тканевом и клеточном уровнях. Сосудистый компонент представлен мелкими сосудами в небольшом количестве с утолщенной стенкой, при этом просвет сужен и практически неразличим, в ворсинах хориона происходит гибель эпителия и фиброз стромы. Высокий риск развития тяжелых осложнений для плода и новорожденного.

К морфологическим разновидностям ХПН, связанным с нарушением морфогенеза ворсинчатого хориона, относят: гиперпластическую, гипопластическую, ангиоспастическую, диспластическую и инфарктную формы [31].

Гиперпластическая форма характеризуется гипертрофией, гиперплазией, гиперваскуляризацией и агрегацией терминальных ворсин и увеличением массы плаценты.

Гипопластическая форма ПН характеризует ранний вариант нарушения дифференцировки ворсин и проявляется гипотрофией, гипоплазией, гиповаскуляризацией и недостаточным развитием терминальных форм ворсин. При этом происходит уменьшение массы плаценты и гипотрофия плода.

Ангиоспастическая форма характеризуется спазмом и частичной облитерацией артерий, эктазией вен стволовых ворсин при малокровии терминальных ворсин и гипоплазии синцитиокапиллярных мембран. Для ангиоспастической формы ХПН характерно формирование сосудистых анастомозов с преимущественной субэпителиальной локализацией, что способствует задержке роста и развития плода и наблюдается хроническая внутриутробная гипоксия. По данным Сидоровой И.С. и соавторов была выявлена корреляция между уровнем репродуктивных потерь и функциональными нарушениями плаценты, при уменьшении поступления кислорода и питательных веществ к плоду, что приводит к развитию хронической внутриутробной гипоксии, задержке развития плода и возможной его гибели на разных сроках беременности.

## *Особенности формирования системы мать-плацента-плод после применения ВРТ*

При индуцированной беременности увеличивается частота патологий, таких как предлежание, преждевременная отслойка плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод или преэклампсия.

Успех наступления беременности, течение и исход зависят от множества факторов: поздний репродуктивный возраст, вредные привычки, длительное бесплодие, отягощенный гинекологический анамнез, наличие сопутствующих заболеваний, вирусная и бактериальная инфекция, сопутствующая аутоиммунная патология, многоплодие [3]. Возраст является статистически достоверным фактором, влияющим на успех лечения методом ЭКО и ПЭ, так как с возрастом происходят изменения не только в количестве получаемых яйцеклеток, но и в их качестве. Изменения выражаются в увеличении числа дегенеративных ооцитов, анеуплоидии и снижении частоты оплодотворения [46]. Как самостоятельный фактор, возраст не определяет исходы ВРТ, а является фактором риска развития хромосомных аномалий у эмбриона [47].

Беременности, наступившие после ВРТ, имеют ряд особенностей, что в первую очередь связано с факторами, которые стали причиной бесплодия. К ним относят старший возраст пациенток, длительность течения бесплодия, предшествующие неудачные попытки ЭКО, различная генитальная и экстрагенитальная патология. Все это является причиной системных нарушений, приводящих к ухудшению тканевого метаболизма и кровообращение в интервиллезном пространстве.

При ВРТ возникают патологические изменения в процессе инвазии трофобласта, в результате чего к концу I триместра беременности развивается неполноценная первая волна инвазии трофобласта и происходит гравидарная перестройка материнских спиральных артерий миометрия, что способствует уменьшению притока крови матери к плаценте, в связи с применением большого количества гормональных препаратов и активации инфекционных процессов в что на ранних сроках служит предпосылкой к ее неполноценному формированию и приводит к ПН или к ранним потерям беременности [48][49].

Используемая стимуляция суперовуляции в циклах ВРТ, индуцирует выработку высоких доз стероидных гормонов, что нарушает рецептивность эндометрия, изменяя морфофункциональные свойства, приводящие к нарушению процессов имплантации, а затем и плацентации.

Во время второй волны при недостаточной инвазии цитотрофобласта наблюдается резистентность и маленький просвет спиральных артерий, что приводит к патологии кровотока и не обеспечивает адекватного прироста маточно-плацентарного кровообращения, что уменьшает и нарушает кровообращение плаценты и наступает ишемия ворсин хориона.

Гипоксическое повреждение виллезного дерева приводит к нарушению у матери и плода системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов, и происходит повышение проницаемости плацентарного барьера, что приводит к развитию плацентарной недостаточности (ПН).

Нарушение дифференцировки виллезного дерева, является фактором, ведущим к развитию ПН, при этом происходит уменьшению численности терминальных ворсин и нарушению их васкуляризации.

При возникновении в системе мать–плацента–плод патологического процесса возникают нарушения адаптационно-компенсаторных механизмов [50]. При воздействии повреждающих факторов и реализации патогенетических механизмов начинается формирование ПН, как результат развивается гипоксия плода. В результате гипоксии наблюдается уменьшение содержания кислорода в крови матери, матoчно-плацентарном кровообращении, происходит нарушение транспортной функции плацентарного барьера, изменения в коагуляционных и реологических свойствах крови, что приводит к артериально-гипоксимической или смешанной формы гипоксии [50].

Патогномоничным для ЭКО являются выраженные фибриноидные изменения ворсин, избыточные отложения фибриноида на поверхности хорнальной пластинки, в области субхориального озера и в межворсинчатых пространствах. Терминальные и промежуточные ворсины представлены остатками центральной части в виде малоклеточной стромы и единичных пустых кровеносных сосудов, окруженных широкой муфтой из фибриноида, просматривается концентрическая структура депозитов. Со склерозом стромы и кровеносных сосудов и с очагами отложений фибриноида связаны места локализации ворсин. В строме наблюдается уплотнение структуры, стромальные каналы сужаются или не определяются, сосуды коллабируются, наблюдается склероз их стенок. Такие ворсины характеризуются малочисленными синцитиальными узелками и плохо выраженными синцитио-капиллярными мембранами [51].

Изменения при ЭКО заключаются в уменьшении удельной площади ворсин без увеличения объема межворсинчатого пространства, нарастание объема фибриноида. В межворсинчатом пространстве находится скопление эритроцитов, фрагментов со стазом и гемолизом. Характерно скопление фибрина, в том числе и в виде тромбов. В других котилледонах, со значительным разряжением ворсинчатого дерева имеется ишемизация межворсинчатого пространства [52].

В синцитиотрофобласте терминальных ворсин наблюдается десквамация ворсинок, за счет чего микроворсинки становятся короче. Большое количество ядер синцитиотрофобласта с кариопикнозом и кариорексисом. Митохондрии набухшие, с нарушенным строением крист, содержание вакуолей увеличено. Имеются отдельные рибосомы. Эндотелиоциты капилляров терминальных ворсин уплощены, складчатость снижена. Строение клеточных стыков не нарушено. Содержание цитоплазматических органелл уменьшено. В отдельных фрагментах некроз [51].

При проведении ЭКО происходят изменения состояния плаценты, что проявляется снижением ее массы, размеров, а также деструктивнымими процессами в ворсинчатом дереве. Скопление фибриноида в ворсинчатом дереве и межворсинчатом пространстве, что коррелирует с изменением коагулограммы крови матери.

После ВРТ и ЭКО беременность очень редко протекает без ПН, чаще всего обнаруживаются признаки компенсированной или субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

При ВРТ проводимых с использованием генетического микроматричного анализа, который показал изменения в генах, связанных с регуляцией трансплацентарного обмена в плацентах после ВРТ [53][54]

После ВРТ во время процесса плацентации происходит снижение удельного веса микроворсинок и изменение экспрессии плацентарных транспортеров, что приводит к изменению плацентарного метаболического обмена [54].

В исследованиях Y. Zhang не были обнаружены гистологические различия в плацентах после ВРТ и при спонтанной беременности. ВРТ не влияют на общую структуру плаценты, что связано с компенсаторными механизмами плаценты в неблагоприятных условиях, но при этом оказывает воздействие на ультраструктурном уровне, что приводит к нарушению трансплацентарного обмена веществ [54].

# 

# **ГЛАВА 2.**

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

## *Материалы исследования*

Исследование проводилось в период с мая 2020 по апрель 2021 года на базе ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта».

В исследование включались плаценты от одноплодной беременности, наступившей самостоятельно или после применения методов ВРТ (ЭКО, ЭКО-ИКСИ).

В ходе исследования были изучены 157 историй родов, которые были разделены на 2 группы:

*Основная группа (n=97)* – пациентки, у которых беременность наступила после применения программ ВРТ (ЭКО, ЭКО-ИКСИ).

Основная группа была подразделена на две подгруппы:

*1 подгруппа* – беременность наступила в результате ЭКО (n=57);

*2 подгруппа* – беременность наступила в результате ЭКО-ИКСИ (n=40).

Критерии включения в основную группу:

* беременность наступила в результате ЭКО или ЭКО-ИКСИ для 1 и 2 подгруппы соответственно,
* в ходе программы производилась подсадка одного эмбриона,
* в течение беременности пациентка наблюдалась в НИИ,
* в течение беременности были выполнены все обязательные скрининговые обследования.

*Группа сравнения (n=60)* - пациентки, у которых беременность наступила самопроизвольно.

Критерии включения в контрольную группу:

* Самопроизвольная одноплодная беременность,
* Беременность, роды, послеродовый период без осложнений.

Критерии исключения из исследования:

* возраст меньше 25 лет,
* хромосомные аномалии плода.

## *Методы исследования*

Клинические методы исследования включали в себя ретроспективный анализ амбулаторных карт, историй болезни беременных, родильниц, новорожденных, при котором отдельное внимание обращалось на следующие позиции:

- данные акушерско-гинекологического анамнеза: длительность и причины бесплодия, выявление хронических заболеваний мочеполовой системы, особенности течения и исходы предыдущих беременностей;

- данные соматического анамнеза: наличие заболеваний, отягощающих течение беременности, родов, послеродового периода;

- данные о течении настоящей беременности, родов и послеродового периода: наличие осложнений беременности и срок их возникновения, наличие угрозы прерывания беременности, срок, способ и порядок родоразрешения, длительность родов, наличие осложнений в родах или в послеродовом периоде;

- данные о состоянии новорожденного: состояние новорожденного (рост, вес, оценка по шкале Апгар), наличие врожденной патологии или осложнений до выписки из стационара;

- данные макроскопического исследования последов: оценка веса, размера, наличие инфарктов, кальцификатов, ППК;

- данные микроскопического исследования последов: наличие ХПН, ее формы, стадии, выраженность компенсаторно-приспособительных реакций, выраженность циркуляторных нарушений, наличие инволютивно-дистрофических явлений, наличие воспалительных процессов.

Для обработки данных применялись следующие статистические методы:

* для обработки параметрических данных использовалась оценка значимости средних величин по t-критерию Стьюдента;
* для обработки непараметрических данных использовался критерий согласия Пирсона (χ2) с поправкой Йейтса.

Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности p<0,05.

Результаты представлены в формате M±S, где M - средняя арифметическая, S – стандартное отклонение. Для сбора данных, их первичной обработки, анализа, а также статистической обработки использовались программы пакета «Microsoft Office 2016».

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ**

## *Акушерско-гинекологический и соматический анамнез*

В основной группе средний возраст беременных на момент родов составил 33,83±15,33 лет, среди них 78,4% первородящих старшего возраста. В подгруппе ЭКО средний возраст беременных составил 33,45±0,84, ЭКО-ИКСИ – 34,06±0,77 (p>0,05). В группе сравнения средний возраст беременных составил 32,33±0,56, среди них первородящих старшего возраста - 65%. Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза женщин основной группы и группы сравнения представлена в таблице 1.

*Таблицa 1. Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза женщин*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Характеристика* | Основная группа  (n=97) | | Группа сравнения (n=58) | |
| кол-во | % | кол-во | % |
| Первородящие | 62 | 63,9 | 17 | 29,3 |
| Повторнородящие | 35 | 36,1 | 41 | 70,7 |
| Первичное бесплодие | 23 | 23,7 | - | |
| Вторичное беслодие | 48 | 49,5 | - | |
| Хронические воспалительные заболевания моче-половой системы | 30 | 30,9 | - | |
| Рубец на матке | 13 6+7 | 13,4 (46,2+53,8) | - | |
| Миома матки | 6 | 6,2 | - | |
| Аномалии развития внутренних половых органов | 3 | 3,1 | - | |
| ОАГА ОГА/ОАА | ОГА - 50, ОАА - 11 | 51,5  11,3 | - | |

Среди женщин основной группы первородящие составили 63,9% (*n=62*), повторнородящие – 36,1% (*n=35*), в то время как в контрольной группе первородящих женщин было 29,3% (*n=35*), повторнородящих – 70,7% (*n=41*). Учитывая критерии включения в группу сравнения, у женщин контрольной группы не было отягощенного акушерско-гинекологического или соматического анамнеза, а также беременность, роды и послеродовые период у них протекали без особенностей. В то же время, среди женщин основной группы отягощенный гинекологический анамнез (эндометриоз, дисгормональные нарушения, оперативные вмешательства в анамнезе и т.д.) встречался более, чем в половине случаев, а отягощенный акушерский анамнез (наличие осложнений в течение предыдущей беременности, преждевременное родоразрешение или родоразрешение в экстренном порядке) встречался в 11,3% случаев. Интересно, что у 30,9% женщин основной группы в анамнезе присутствуют хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы, что могло являться одним из факторов бесплодия.

Среди женщин основной группы у большинства присутствует отягощенный соматический, акушерско-гинекологический анамнез, а также осложнения в течение беременности и/или родов, в связи с чем они были рассмотрены более подробно. Характеристика соматического анамнеза беременных основной группы представлена в таблице 2.

В первой подгруппе (ЭКО) ожирение встречалось реже, чем в второй, и составила 3,5%, и 10% соответственно, хотя стоит отметить тенденцию к большему количеству пациенток с ожирением во второй подгруппе (p>0,05). Заболевания позвоночника, тяжелая патология зрительного аппарата, варикозная болезнь имели сопоставимую частоту в рассматриваемых подгруппах (p>0,05).

*Таблица 2. Структура соматического анамнеза у беременных основной группы*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нозология | Подгруппа ЭКО (n=57) | | Подгруппа ЭКО-ИКСИ (n=40) | | p |
| кол-во | % | кол-во | % |
| Ожирение | 2 | 3,5 | 4 | 10 | p>0,05 |
| Невоспалительная патология желудочно-кишечного тракта | 0 | 0 | 2 | 5 | p>0,05 |
| ДДЗП и иные заболевания позвоночника | 5 | 8,8 | 4 | 10 | p>0,05 |
| Тяжелая патология зрительного аппарата | 9 | 15,8 | 4 | 10 | p>0,05 |
| Варикозная болезнь | 14 | 26,3 | 9 | 22,5 | p>0,05 |
| Отягощенный соматический анамнез | 14 | 24,6 | 11 | 27,5 | p>0,05 |

Отягощенный соматический анамнез включал в себя редкую тяжелую соматическую патологию, которая не является противопоказанием к беременности, но на фоне этой патологии беременность имела высокий риск по развитию осложнений или прогрессированию основного заболевания. Например, компрессионный перелом позвоночника во взрослом возрасте, рассеянный склероз, хроническая надпочечниковая недостаточность, болезнь Ходжкина и др. Примечательно, что частота подобной патологии в исследуемых подгруппах также была сопоставима и составила 24,6% в первой подгруппе и 27,5% во второй подгруппе (p>0,05).

Сахарный диабет чаще встречался во подгруппе ЭКО (14% случаев), в то время как в подгруппе ЭКО-ИКСИ СД встречался в 35% случаев, что более, чем в 2 раза больше по сравнению с первой подгруппой.

Прегестационный СД присутствовал как в первой подгруппе, так и во второй подгруппе, однако в подгруппе ЭКО сахарным диабетом 1-го типа болели 1,8% женщин, а в подгруппе ЭКО-ИКСИ были только женщины с сахарным диабетом 2-го типа (2,5%) (p>0,05).

Гестационный сахарный диабет в основной группе встречался в 19,6% случаев, при этом в подгруппе ЭКО ГСД, компенсированный диетотерапией, встречался у 8,8% женщин, компенсированный инсулинотерапией – в 3,5% случаев. В подгруппе ЭКО-ИКСИ встречаемость ГСД составила 17,5% и 12,5% случаев соответственно (p>0,05).

Манифестный сахарный диабет в первой подгруппе отсутствовал, а во второй подгруппе составил 2,5% случаев (p>0,05).

Распределение типов СД в подгруппах представлено на рисунке 1.

Рисунок 1. Распределение типов СД в подгруппах ЭКО (а) и ЭКО-ИКСИ (б)

## *Течение беременности*

Беременности, наступившие в результате применения программ вспомогательных репродуктивных технологий, как правило, относятся к беременностям высокого риска по возникновению осложнений. Характеристика основных осложнений беременности в основной группе представлена в таблице 3.

*Таблица 3. Характеристика основных осложнений беременности в основной группе*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нозология | ЭКО  (n=57) | | ЭКО-ИКСИ (n=40) | | p |
| кол-во | % | кол-во | % |
| Гипертоническая болезнь | 6 | 10,5 | 5 | 12,5% | p>0,05 |
| Гестационная артериальная гипертензия | 2 | 3,5 | 1 | 2.5% | p>0,05 |
| Отеки, вызванные беременностью | 6 | 10,5 | 5 | 12,5 | p>0,05 |
| Преэклампсия:  - умеренная степень  - тяжелая степень | 12  7  5 | 21,0  12,3  8,8 | 8  1  7 | 20  2,5  17,5 | p>0,05  p>0,05  p>0,05 |
| Rh-отрицательная группа крови | 4 | 7 | 4 | 10 | p>0,05 |
| Наличие антител | 2 | 3,5 | 4 | 10 | p>0,05 |
| Изосенсибилизация по АВО | 2 | 3,5 | 0 | 0 | p>0,05 |
| Анемия беременных | 8 | 14,0 | 3 | 7,5 | p>0,05 |

Частота как прегестационной гипертонической болезни, так и гестационной артериальной гипертензии в подгруппах ЭКО и ЭКО-ИКСИ была сопоставима и статистически значимо не отличалась, равно как и частота возникновения отеков, вызванных беременностью (p>0,05).

Преэклампсия встречалась примерно с одинаковой частотой в исследуемых группах (p>0,05), однако обращает на себя внимание тот факт, что умеренная степени выраженности преэклампсии чаще встречалась в первой подгруппе (ЭКО) (12,3% случаев), в то время как тяжелая степень выраженности преэклампсии чаще встречалась во второй подгруппе (ЭКО-ИКСИ) (17,5%).

Анемия сопровождала беременность в результате ЭКО примерно в два раза чаще (14% случаев) по сравнению с подгруппой ЭКО-ИКСИ (7,5%) (p>0,05), а тромбоцитопения наблюдалась у беременных второй подгруппы в 2 случаях (5%), а у первой группы вовсе отсутствовала.

## *Течение родов*

Характеристика течения родов в исследуемых группах представлена в таблице 4.

*Таблица 4. Характеристика течения родов в исследуемых группах*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристика | ЭКО (n=57) | | ЭКО-ИКСИ (n=40) | | | | Группа сравнения  (n=58) | |
| кол-во | % | кол-во | % | | | кол-во | % |
| Срок родов:  -преждевременные  -срочные  -запоздалые | 4  53  0 | 7,0  93,0  0 | 6  34  0 | | 15  85  0 | | 0  58  0 | 0  100  0 |
| Самостоятельные роды | 24 | 42,1 | 16 | | 40 | | 58 | 100 |
| Кесарево сечение  - плановое  - экстренное | 33  27  6 | 57,9  47,4  10,5 | 24  14  10 | | 60  35  25 | | - | |
| Кровотечение, мл | 279,17±27,73 | | 266,67±22,71 | | | | 220,7±6,63 | |
| Длительность родов, мин | 399,78±20,08 | | 465,85±55,5 | | | | 458±24 | |
| Ручное обследование полости матки:  - кровотечение  - задержка оболочек | 3  1  2 | 5,3  1,8  3,5 | 2 | | | 5 | - | |

В первой подгруппе преждевременные роды встречались в 4 случаях (7,0%), срочные – в 53 случаях (93,0%). Во второй подгруппе преждевременные роды произошли в 6 случаях (15%), срочные – в 34 случаях (85%). Запоздалые роды в исследуемых группах не были обнаружены. В группе сравнения срочные роды составили 100%.

Частота самостоятельных родов в первой и второй подгруппах статистически значимо не отличалась, составив 42,1% и 40% соответственно (p>0,05), в группе сравнения все женщины родили самостоятельно (через естественные родовые пути). Соответственно, операцией кесарева сечения в первой подгруппе были родоразрешены 33 пациентки (57,9%), во второй подгруппе в 24 случаях (60%) (p>0,05).

В первой подгруппе (ЭКО) кесарево сечение было произведено в плановом порядке в большем количестве случаев (27 случаев, 47,4%) по сравнению с таковыми во второй подгруппе (ЭКО-ИКСИ) (14 случаев, 35%) (p>0,05). В экстренном порядке в первой подгруппе кесарево сечение было проведено в 6 случаях (10,5%) и показаниями для него стали: тяжелая преэклампсия, не поддающаяся терапии, начавшаяся гипоксия плода. Во второй подгруппе кесарево сечение в экстренном порядке было проведено в 10 случаях (25%) и показания в большинстве были аналогичны, однако в одном случае было отсутствие эффекта от родовозбуждения.

Кровопотеря при самостоятельных рода в первой подгруппе составила 279,17±27,73 мл, во второй - 266,67±22,71 мл, в группе контроля 220,7±6,63 мл, и статистически значимого отличия здесь не выявлено (p>0,05).

Среднее значение длительности самостоятельных родов в первой подгруппе составило 399,8±20,1 мин, во второй подгруппе - 465,9±55,5 мин, а в группе сравнения 458,6±24,0 мин (p>0,05).

Операция ручного обследования полости матки в первой подгруппе была проведена в 3 случаях (5,3%), во второй подгруппе – в двух случаях (5%) (p>0,05), структура показаний для проведения операций представлена в таблице 5.

## *Новорожденные*

Достоверных различий по полу новорожденных в исследуемых группах не наблюдалось (p>0,05), данные представлены в таблице.

В основной группе в состоянии асфиксии родилось 2 новорожденных, в то время как в группе сравнения – один, при этом статистически значимой разницы не выявлено.

*Таблица 5. Характеристика новорожденных в исследуемых группах*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристика | ЭКО  (n=57) | | ЭКО-ИКСИ (n=40) | | Группа сравнения (n=58) | |
| кол-во | % | кол-во | % | кол-во | % |
| Пол:  - мальчики  - девочки | 31  26 | 54,4  45,6 | 20  17 | 50  42,5 | 32  26 | 55,2  44,8 |
| Апгар <7  (1-ая мин) | 2 | 3,5 | - | | 1 | 1,7 |
| Апгар <7  (5-ая мин) | 3 | 5,3 | - | | 1 | 1,7 |

Средняя масса новорожденных в основной группе составила 3211,3 ±52,3 грамма, средний рост - 50,24±0,27 см, что было достоверно меньше аналогичных показателей в группе сравнения, которые составили 3464,5±45,1 грамма и 51,93±0,22 см соответственно (p<0,05, p<0,05) (рис 2. рис 3.).

Рисунок 2.Средний рост новорожденного в основной и контрольной группах

Рисунок 3. Средний вес новорожденных в основной и контрольной группах

При сравнении средней массы новорожденных в подгруппах ЭКО и ЭКО-ИКСИ статистически значимых различий выявлено не было (3204,6±59,1 г и 3397,8±95,8 г соответственно, p>0,05), хотя отмечается тенденция к большему весу новорожденных в подгруппе ЭКО-ИКСИ. Средний рост новорожденных первой подгруппы составил 50,07±0,32 см, второй подгруппы - 51,21±0,46 см соответственно, и это отличие в группах статистически значимо (p<0,05).

В первой подгруппе (ЭКО) маловесные новорожденные родились в 3 случаях (5,2%), при этом все роды были срочными. Крупный плод наблюдался в 1 случае (1,7%), при этом беременность у этой пациентки протекала на фоне гестационного сахарного диабета. Во второй подгруппе (ЭКО-ИКСИ) маловесные новорожденные родились в 2 случаях (5,0%), и их можно ассоциировать с преждевременными родами, которые наблюдались в обоих случаях (на сроке беременности 35 6/7 недель беременности и 36 3/7 недель беременности). Крупный плод в подгруппе ЭКО-ИКСИ встречался в 5 случаях (12,5%), из которых 2 случая можно ассоциировать с наличием гестационного сахарного диабета у матери (1 случай ГСД на диетотерапии, 1 случай – на инсулинотерапии). В группе сравнения среди новорожденных было 2 ребенка с диагнозом «крупный плод» (3,3%), однако какой-либо патологии, которая могла бы обусловить крупный размер детей выявлено не было.

*Макроскопическое исследование плацент*

При макроскопическом исследовании плацент средний вес плацент основной группе составил 451,48±9,97 г, а в группе сравнения составил 451,55±10,55 г, статистически значимого отличия не было выявлено (p>0,05) (рис 4.).

Рисунок 4. Вес плацент в основной и контрольной группах

Распределение плодово-плацентарного коэффициента представлено в таблице 6. Статистически значимых отличий между группами выявлено не было.

*Таблица 6. Распределение ППК в исследуемых группах*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа | ЭКО  (n=57) | ЭКО-ИКСИ (n=40) | Контрольная (n=58) |
| ППК<0,12 | 9 | 5 | 10 |
| ППК 0,12-0,18 | 45 | 35 | 46 |
| ППК>0,18 | 3 | 0 | 2 |

Средний вес плацент в первой подгруппе составил 459,96±12,9 г, во второй подгруппе составил 451,88±15,23 г (p>0,05).

Инфаркты плацентарной ткани в подгруппе ЭКО отмечены в 3 случаях, в подгруппе ЭКО-ИКСИ - в 5 случаях. В группе сравнения инфаркты плацентарной ткани обнаружены не были (p>0,05). Отложения кальцификатов в основной группе отмечено в 15 случаях, в группе сравнения – в 5 случаях (p>0,05). Отложения фибриноида в основной группе отмечены в 1 случае (подгруппе ЭКО-ИКСИ), в группе сравнения отложения фибрина на поверхности плацентарной ткани не встречались (p>0,05).

## *Микроскопическое исследование плацент*

При микроскопическом исследовании последов основной группы хроническая плацентарная недостаточность была диагностирована в 21,6% случаев, что достоверно отличалось от группы сравнения, где хроническая плацентарная недостаточность была выявлена в 1,7% случаев (p<0,05).

При анализе форм ХПН в основной группе преобладала диссоциированная форма (72,7%) (p<0,05), гипопластическая форма составила 22,7%, преждевременное созревание – 4,6% случаев. Компенсированная стадия ХПН составила 54,5 % случаев, субкомпенсированная – 45,5%. В группе сравнения все случаи ХПН были представлены диссоциированной формой компенсированной стадией.

Рисунок 5. Распределение форм ХПН в основной группе

Рисунок 6. Распределение стадий ХПН в основной группе

В первой подгруппе (ЭКО) ХПН встречалась в 10 случаях (47,6%), во второй подгруппе (ЭКО-ИКСИ) – в 11 случаях (52,4%) (p>0,05). Распределение форм и стадий ХПН в подгруппах представлено в таблице 7.

В обеих подгруппах преобладала диссоциированная форма ХПН, составив 80% и 54,5% соответственно. Гипопластическая форма ХПН в первой подгруппе (ЭКО) составила 20% случаев, гиперпластическая форма не наблюдалась. Во второй подгруппе (ЭКО-ИКСИ) гипопластическая форма наблюдалась в 36,4% случаев, гиперпластическая – в 9,1% случаев.

*Таблица 7. Распределение форм и стадий ХПН в подгруппах*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ХПН | ЭКО (n=10) | | ЭКО-ИКСИ (n=11) | | p |
| Кол-во | % | Кол-во | % |
| Диссоциированная форма | 8 | 80 | 6 | 54,5 | p>0,05 |
| Гиперпластическая форма | 0 | 0 | 1 | 9,1 | p>0,05 |
| Гипопластическая форма | 2 | 20 | 4 | 36,4 | p>0,05 |
| Компнсированная стадия | 6 | 60 | 5 | 45,5 | p>0,05 |
| Субкомпенсированная стадия | 4 | 40 | 6 | 54,5 | p>0,05 |

В первой подгруппе (ЭКО) в 6 случаях (60%) была диагностирована компенсированная ХПН, а в 4 случаях (40%) – субкомпенсированная ХПН. В второй подгруппе (ЭКО-ИКСИ) в 5 случаях (45,5%) встречалась компенсированная ХПН, в 6 случаях (54,5%) - субкомпенсированная ХПН. Статистически значимых отличий между подгруппами не наблюдалось (p>0,05).

В подгруппе ЭКО-ИКСИ в двух случаях выявлено увлечение количества синцитиальных узелков (p>0,05).

*Выраженность компенсаторно-приспособительных реакций.* В обеих подгруппах преобладала умеренная степень выраженности компенсаторно-приспособительных реакций (КПР): в первой подгруппе (ЭКО) во всех случаях, во второй подгруппе (ЭКО-ИКСИ) – в 37 случаях (92,5%), а в 3 случаях (7,5%) встречалась выраженная стадия КПР (p>0,05). В группе сравнения в 1 (1,7%) случае встречалось низкая КПР, в 55 (94,8%) случаях равномерная КПР, в 2 (3,4%) случаях выраженная КПР (p>0,05).

*Выраженность циркуляторных нарушений.* В первой подгруппе (ЭКО) во всех случаях циркуляторные нарушения были выражены в умеренной степени. Во второй подгруппе (ЭКО-ИКСИ) в 38 случаях (95%) встречались умеренно выраженные циркуляторные нарушения и в 2 случаях (5%) высокие циркуляторные нарушения (p>0,05). В группе сравнения в 57 случаях (98,3%) встречались умеренно выраженные циркуляторные нарушения и в 1 случае (1,7%) была отмечена высокая степень выраженности циркуляторных нарушений (p>0,05).

*Инволютивно-дистрофические изменения в плаценте.* В первой подгруппе (ЭКО) преобладала умеренная степень выраженности инволюционно-дистрофических изменений, и только в 2 случаях (3,5%) была отмечена высокая степень их выраженности. Во второй подгруппе (ЭКО-ИКСИ) также преобладала умеренная степень выраженности инволюционно-дистрофических изменений, и в 1 случае (2,5%) отмечалась слабая степень выраженности инволюционно-дистрофических изменений (p>0,05). В группе сравнения в 56 случаях (96,5%) была диагностирована умеренная степени выраженности инволютивно-дистрофических изменений, и в 2 случаях (3,5%) - отмечена слабая степень выраженности инволюционно-дистрофических изменений (p>0,05).

*Воспалительные изменения.* В первой подгруппе (ЭКО) в 10 случаях (17,5%) были обнаружены воспалительные изменения, во второй подгруппе (ЭКО-ИКСИ) - в 7 случаях (17,5%) (p>0,05). В группе сравнения в 15 (25,9%) случаях встречались воспалительные изменения (p>0,05).

## *Обсуждение результатов*

В ходе исследования проводилось сравнение клинико-анамнестических данных, течения беременности и перинатальные исходы, особенности гистологического строения последов при беременностях, наступивших при применении различных ВРТ. На сегодняшний день количество беременностей, наступивших в результате ВРТ достигает 4%, в то время как родами заканчивается 70% таких беременностей. В тоже время, общеизвестно, что данные беременности относятся к группе высокого риска. Большую роль в возникновении осложнений беременности играют как общие заболевания матери, так и особенности ее акушерско-гинекологического анамнеза.

Традиционно среди показаний к ЭКО выделяют первичное и вторичное бесплодие, однако при этом все большее значение играет бесплодие, возникающее вследствие воспалительных заболеваний органов таза. Так, в нашем исследовании в основной группе вторичное бесплодие в 2 раза чаще встречалось, чем первичное (49,5% и 23,7% соответственно), а хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы в анамнезе имелись у трети пациенток. При исследовании плацент воспалительные изменения чаще встречались в группе сравнения (с неотягощенным анамнезом и течением беременности) в отличие от подгрупп ЭКО и ЭКО-ИКСИ. Подобные изменения можно связать с тем, что пациентки основной группы, как при подготовке к ВРТ, так и в течение беременности обследуются в большем объеме и своевременно получают необходимую терапию.

Несмотря на то, что основным показанием к проведению ЭКО-ИКСИ, является бесплодие по мужскому фактору, частота соматической патологии у женщин из этой подгруппы не имела статистически значимых отличий от подгруппы ЭКО, где показанием к проведению ВРТ, являются именно заболевания со стороны матери.

В особенностях течения беременностей одним из показательных осложнений беременности можно рассматривать развитие преэклампсии. В нашем исследовании статистически значимой разницы в возникновении преэклампсии в исследуемых подгруппах выявлено не было. Однако, определяется тенденция к большей частоте преэклампсии умеренной степени во время беременности после ЭКО, в то время как при ЭКО-ИКСИ чаще встречалась преэклампсия тяжелой степени. Как известно, в основе развития преэклампсии лежит нарушение трансформации спиральных артерий. Согласно последним данным литературы, эта трансформация в каждом конкретном случае не является процессом «все или ничего», то есть каждый сосуд может подвергаться ремоделированию в разной степени, что, в свою очередь, будет обусловливать срок возникновения и степень тяжести преэклампсии. Таким образом, можно предполагать, что при ЭКО-ИКСИ степень нарушения инвазии трофобласта была выше и степень ремоделирования спиральных артерий была ниже, чем при ЭКО.

При оценке течения беременности у повторнородящих женщин с резус-отрицательной группой крови при применении ЭКО-ИКСИ резус-сенсибилизация встречалась чаще, чем при применении программ ЭКО (10% и 3,5% соответственно). Безусловно, в основе патогенеза данного процесса могут лежать различные осложнения на разных этапах беременности. Тем не менее, наличие АТ свидетельствует о нарушении плацентарного барьера в течение беременности, и в нашем исследовании при ЭКО-ИКСИ оно встречалось чаще.

Анемия беременных среди женщин, у которых беременность наступила в результате применения ЭКО, встречалась более, чем в 2 раза чаще по сравнению с пациентками второй подгруппы. Учитывая тот факт, что женщины, проходящие программы ВРТ, тщательно и регулярно обследуются и, как правило, своевременно получают как профилактику, так и терапию анемии, ее наличие в течение всей беременности может свидетельствовать о неэффективности проводимой терапии, или о наличии анемии хронических заболеваний. Можно предполагать большую встречаемость анемии хронических заболеваний у женщин в подгруппе ЭКО в связи с тем, что в данной подгруппе основным показанием к применению ВРТ является бесплодие по женскому фактору, где большую роль играют хронические воспалительные заболевания органов малого таза.

В отношении особенностей течения родов у женщин подгрупп ЭКО и ЭКО-ИКСИ стоит отметить, что доля операции кесарева сечения была сопоставима в обеих группах, при этом в подгруппе ЭКО доля планового родоразрешения путем операции кесарева сечения была выше. Частота проведения операции в экстренном порядке в подгруппе ЭКО-ИКСИ была более, чем в два раза выше, что может быть обусловлено большой напряженностью компенсаторно-приспособительных возможностей плаценты во время родов, которые приводили к декомпенсации стояния плода. Об этом же может свидетельствовать большее количество преждевременных родов в подгруппе ЭКО-ИКСИ, которое составило 15% против 7% в подгруппе ЭКО.

Новорожденные после применения ВРТ имели меньшие росто-весовые показатели, чем в группе сравнения. Это можно связать с достоверно большей частотой хронической плацентарной недостаточности в основной группе, а также наличием соматической и акушерско-гинекологической патологии у матери, которая может влиять на темпы роста плода. Эти же причины могут объяснить тот факт, что весовые показатели новорожденных в подгруппе ЭКО имеют тенденцию быть ниже по сравнению с подгруппой ЭКО-ИКСИ, а ростовые – достоверно ниже в подгруппе ЭКО.

Как в подгруппе ЭКО, так и в подгруппе ЭКО-ИКСИ преобладала диссациированная хроническая плацентарная недостаточность, однако в подгруппе ЭКО-ИКСИ встречалась гипопластическая форма, которая является самой неблагоприятной формой ХПН, так как проявляется гипотрофией, гипоплазией, гиповаскуляризацией и недостаточным развитием терминальных форм ворсин. В то же время, в подгруппе ЭКО-ИКСИ встречалась гиперпластическая форма ХПН в отличие от подгруппы ЭКО.

В подгруппе ЭКО-ИКСИ встречалось увеличение количества синцитиальных узелков, что рассматривается как наличие точек роста новых терминальных ворсин и говорит о том, что в данном случае имеется потенциал для удовлетворения растущих потребностей плода в питательных веществах и кислороде.

# **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По данным ВОЗ уровень бесплодия с каждым годом находится на критическом уровне, поэтому для решения этого вопроса используются ВРТ, в связи с чем возрастает актуальность данной работы. Современные методы исследований позволяют делать шаги в сторону понимания причин неудач и осложнений после ВРТ. Разрабатываются новые методы для лучшей визуализации нарушений и понимания патогенетических событий, приводящих как к прерыванию беременности на ранних сроках, так и к возникновению осложнений на более поздних сроках.

В данной работе были исследованы особенности течения одноплодных беременностей и их исходов и гистологическое строение плацент при беременностях после программ ЭКО, ЭКО-ИКСИ.

Исходя из вышеизложенного в работе, большой интерес в будущем будет представлять дальнейшее проведение комплексных исследований плацент после беременностей, индуцированных методами ВРТ. Исследований, посвященных структурной и функциональной организации плаценты после ВРТ, очень мало, что требует дальнейшего изучения. Данная проблема становится все более актуальной в связи с широким применением методов ВРТ для решения проблем бесплодия. Необходимо оценить полноценности таких детей, по сравнению с детьми от самостоятельной беременности.

Развитие плацентарной недостаточности при беременности, наступившей в результате применения методов ВРТ, как ЭКО, так и ЭКО-ИКСИ, зависит в том числе от акушерско-гинекологической и соматической патологии матери. Вышесказанное свидетельствует о необходимости выделения пациенток на подгруппы по анамнестическим данным. Для уменьшения акушерских осложнений необходимо тщательное обследование женщин перед ЭКО, ЭКО-ИКСИ, подготовка к планируемой беременности с учетом акушерских и гинекологических патологий, адекватное ведение беременности, решение вопроса о своевременном и бережном родоразрешении.

# **ВЫВОДЫ**

1. Все пациентки, которым проводились программы ЭКО и ЭКО-ИКСИ отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, и частота встречаемости нозологий в этих группах была сопоставима. В подгруппе ЭКО отмечается тенденция к большей частоте патологии, связанной с воспалительными заболеваниями.

2. Беременности, наступившие после применения программ ЭКО и ЭКО-ИКСИ, протекают со схожими по частоте и нозологиям осложнениями. При применении ЭКО-ИКСИ более выражены осложнения, которые можно связать с резервом функциональных возможностей плаценты (преэклампсия тяжелой степени, преждевременное родоразрешение, декомпенсация состояния плода в родах, экстреное кесарево сечение).

3. Росто-весовые показатели новорожденных у женщин после проведения программ ВРТ имеют достоверно более низкие значения по сравнению аналогичными показателями при физиологически наступившей беременности. Росто-весовые показатели новорожденных у женщин после ЭКО-ИКСИ выше по сравнению с росто-весовыми показателями новорожденных после ЭКО.

4. При беременности, наступившей после проведения программ ВРТ, определяется достоверно более высокая частота формирования ХПН по сравнению с физиологически наступившей беременностью. При беременности, наступившей после проведения программ ВРТ, ХПН чаще протекает в компенсированной стадии, в структуре преобладает диссоциированная форма.

5. Беременности, наступившие после применение программ ЭКО-ИКСИ, имеют тенденцию к менее благоприятному течению в связи с несколько большей частотой развития таких осложнений как гестационный сахарный диабет, преэклампсия тяжелой степени, дистресс плода, а также оперативного родоразрешения в экстренном порядке.

# **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

[1] “European Society of Human Reproduction and Embryology,” *https://www.eshre.eu*, 2020.

[2] М. С. Зайнулина, И. Ю. Коган, М. И. Мирашвили, and Р. Н. Рзаева, “К вопросу об особенностях течения беременности после экстракорпорального оплодотворения,” *Журнал акушества и женских болезней*, vol. LX, no. 5, pp. 39–45, 2011.

[3] А. Ю. Долбина, “Вспомогательные репродуктивные технологии, особенности течения беременности и исхода родов,” *иб. мед. журн.*, no. 7, pp. 20–23, 2005.

[4] Анохин, Л.В. and О. Е. Коновалов, “Эпидемиология бесплодия в браке,” *Рос. мед.-биол. вестн. им. И.П. Павлова*, no. 1–2, pp. 19–22, 1998.

[5] Д. Т. А. С.В. Рищук, Кахиани Е.И., Мирский В.Е., *Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи*, no. 2. 2016.

[6] Б. И. Глуховец and Н. Г. Глуховец, *Патология последа*. СПб: ГРААЛЬ, 2002.

[7] Л. В.Н., “Медико-социальная характеристика женщин, беременность которых наступила в результате ЭКО,” *Пробл. репрод.*, no. 1, 2005.

[8] М. А. Курцер, Л. Х. Ероян, and К. В. Краснопольская, “Беременность и роды у пациенток после ЭКО,” *Акушерство и гинекология*, no. 5, pp. 24–28, 2001.

[9] К. Г. Тихомирова, “Экстракорпоральное оплодотворение — основной вид вспомогательных репродуктивных технологий,” *Молодой ученый*, no. 12.2, pp. 50–53, 2017.

[10] Е. Н. Неверова and Е. В. Николаева, “Экстракорпоральное оплодотворение - эффективный метод лечения бесплодия,” *Оренбургский медицинский вестник*, vol. 3, no. 1(9), pp. 23–25, 2015.

[11] “Регистр ВРТ. Отчет за 2016 г. // РАРЧ. 2018. 72 с. URL: http://rahr.ru/d\_registr\_otchet/RegistrART2016.pdf.”

[12] С. А. Леваков, С. А. Павлова, Т. И. Бугрова, and А. Г. Кедрова, “Современный взгляд на бесплодный брак,” *Клиническая практика*, no. 3, pp. 92–97, 2010.

[13] Фролова О.Г., “Репродуктивное здоровье женщин,” *Качество жизни. Медицина. Болез# ни репродуктивной системы.*, vol. 3, no. 6, pp. 9–12, 2004.

[14] Р. Е.Б., С. С.И., П. О.Ю., and К. Н.В., “Инфекционная патология нижнего отдела половых путей женщины и бесплодие (обзор литературы),” *Гинекология*, vol. 6, no. 3, pp. 132–135, 2004.

[15] G. R. Dogle and T. Diemer, *Мужское бесплодие*. Европейская ассоциация урологов, 2011.

[16] В. А. Линде and Н. А. Татарова, *Эндометриозы: Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение*. Москва: ГЭОТАР-медия.

[17] M. Knoester, J. P. Vandenbroucke, F. M. Helmerhorst, L. A. J. van der Westerlaken, F. J. Walther, and S. Veen, “Matched follow-up study of 5–8 year old ICSI-singletons: comparison of their neuromotor development to IVF and naturally conceived singletons,” *Hum. Reprod.*, vol. 22, no. 6, pp. 1638–1646, Jun. 2007, doi: 10.1093/humrep/dem040.

[18] “Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация: клинические рекомендации,” p. 169, 2018.

[19] И. Ю. Коган and А. . М. Гзгзян, *Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО: руководство для врачей*. 2018.

[20] G. Nargund, B. C. J. M. Fauser, N. S. Macklon, W. Ombelet, K. Nygren, and R. Frydman, “The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF,” *Hum. Reprod.*, vol. 22, no. 11, pp. 2801–2804, Sep. 2007, doi: 10.1093/humrep/dem285.

[21] M. Alikani, G. Calderon, G. Tomkin, J. Garrisi, M. Kokot, and J. Cohen, “Cleavage anomalies in early human embryos and survival after prolonged culture in-vitro,” *Hum. Reprod.*, vol. 15, no. 12, pp. 2634–2643, Dec. 2000, doi: 10.1093/humrep/15.12.2634.

[22] J. D. Fisch, H. Rodriguez, R. Ross, G. Overby, and G. Sher, “The Graduated Embryo Score (GES) predicts blastocyst formation and pregnancy rate from cleavage-stage embryos\*,” *Hum. Reprod.*, vol. 16, no. 9, pp. 1970–1975, Sep. 2001, doi: 10.1093/humrep/16.9.1970.

[23] K. Lundin, C. Bergh, and T. Hardarson, “Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF,” *Hum. Reprod.*, vol. 16, no. 12, pp. 2652–2657, Dec. 2001, doi: 10.1093/humrep/16.12.2652.

[24] Д. В. Устинов, А. Р. Антонов, Е. В. Черепкова, Б. И. Айзикович, and О. Ю. Верба, “Современные методы вспомогательной репродукции в лечении женского и мужского бесплодия,” *Мир науки, культуры, образования*, vol. 6, no. 49, pp. 600–603, 2014.

[25] Т. Л. Смирнова, “Плацента. Этапы развития,” *Вестник Чувашского университета*, no. 2, pp. 73–79, 2009.

[26] Л. М.А., “Клетки трофобласта плаценты человека: пути их созревания и взаимодействия с иммунной системой,” *Иммунология*, no. 1, pp. 50–58, 2007.

[27] Франк Г. А. и др, “Правила проведения патолого-анатомических исследований плаценты Класс XV и XVI МКБ-10. Клинические рекомендации,” *Российское общество патологоанатомов*, p. 74, 2017, [Online]. Available: http://www.patolog.ru/sites/default/files/klin.rekom.issledov.placenty.pdf.

[28] P. Kaufmann and J. Kingdom, *Development of vascular system in the placenta. Morphogenesis of endothelium.* Berlin: Springer, 2000.

[29] K. Benirschke, P. Kaufmann, and R. N. Baergen, *Pathology of the Human Placenta*. Springer New York, 2006.

[30] V. V. Joshi, *Handbook of placental pathology*. New-York-Tokyo: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1994.

[31] А. П. Милованов, “Варианты патологической незрелости плаценты и их роль в развитии плода,” *Архивы патологии*, no. 5, pp. 92–99, 1988.

[32] З. В.Г., С. В.А., and З. И.С., “Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации,” *Современные проблемы науки и образования*, 2019.

[33] B. К. and K. P., *Pathology of the human placenta*. New York: Springer-Verlag., 1990.

[34] И. Н. Волощук, А. Д. Липман, and Е. В. Лукьянова, “Незрелость ворсинчатого дерева в генезе плацентарной недостаточности,” *Журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов*, no. 2, pp. 3–5, 2008, [Online]. Available: https://elibrary.ru/item.asp?id=23236797&.

[35] J. D. Boyd, W. J. Hamilton, and C. A. Boyd, “The surface of the syncytium of the human chorionic villus.,” *J. Anat.*, vol. 102, no. Pt 3, pp. 553–63, Mar. 1968, [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5656142.

[36] М. В. Федорова and Е. П. Калашникова, *Плацента и ее роль при беременности*. Москва: Медицина, 1986.

[37] Е. П. Калашникова, “Клинико-мофологические аспекты плацентарной недостаточности,” *Архивы патологии*, no. 5, pp. 99–105, 1988.

[38] В. И. Бодяжина and И. Б. Семенченко, *Акушерство*. Москва: Альянс, 2019.

[39] A. G. M. Campbell, G. S. Dawes, A. P. Fishman, A. I. Hyman, and G. B. James, “The oxygen consumption of the placenta and foetal membranes in the sheep,” *J. Physiol.*, vol. 182, no. 2, pp. 439–464, Jan. 1966, doi: 10.1113/jphysiol.1966.sp007831.

[40] F. C. Battaglia and G. Meschia, “Principal substrates of fetal metabolism.,” *Physiol. Rev.*, vol. 58, no. 2, pp. 499–527, Apr. 1978, doi: 10.1152/physrev.1978.58.2.499.

[41] K. Stromberg, “Chapter 10 The Human Placenta in Cell and Organ Culture,” 1980, pp. 227–252.

[42] А. П. Милованов, *Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей*. Москва: Медицина, 1999.

[43] Е. П. Калашникова and М. В. Федорова, “Недостаточность плаценты,” *Акушерство и гинекология*, no. 6, pp. 57–59, 1979.

[44] W. W. Höpker and B. Ohlendorf, “Placental insufficiency. Histomorphologic diagnosis and classification.,” *Curr. Top. Pathol.*, vol. 66, pp. 57–81, 1979, [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/436458.

[45] Радзинский В.Е., “Особенности развития плацентарной недостаточности при акушерской и экстрагенитальной патологии: дис. д-ра мед. наук,” 1985.

[46] К. Ю. Боярский and С. Е. Василевская, “Цитогенетический анализ ооцитов, полученных у старшей возрастной группы в программе ЭКО,” *Пробл. репр*, no. 4, pp. 34–36, 1998.

[47] В. Н. Кустаров and К. . Боярский, “Влияние возраста на частоту наступления беременности в программе ЭКО,” *Пробл. репр*, no. 5, pp. 46–49, 1999.

[48] I. L. M. H. Aye, C. E. Aiken, D. S. Charnock-Jones, and G. C. S. Smith, “Placental energy metabolism in health and disease—significance of development and implications for preeclampsia,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.005.

[49] D. Hwa Im *et al.*, “Placental Pathologic Changes Associated with Fetal Growth Restriction and Consequent Neonatal Outcomes,” *Fetal Pediatr. Pathol.*, pp. 1–12, Feb. 2020, doi: 10.1080/15513815.2020.1723147.

[50] А. Н. Стрижков, И. В. Игнатко, and Е. В. Тимохина, *Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение*. 2013.

[51] Т. В. Павлова, В. А. Петрухин, and С. А. Струкова, “Современные аспекты изучения маточно-плацентарного комплекса при одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения,” *Актуальные проблемы медицины*, vol. 17, no. 4, pp. 95–99, 2012.

[52] Е. В. Казанцева and Н. В. Долгушина, “Современннные аспекты патогенеза, диагностики и тактики ведения беременных с синдромом задержки роста плода,” *Забайкальский Медицинский Вестник*, no. 2, pp. 170–177, 2012, [Online]. Available: https://elibrary.ru/item.asp?id=17969298.

[53] Y. Zhang, Y. Cui, Z. Zhou, J. Sha, Y. Li, and J. Liu, “Altered global gene expressions of human placentae subjected to assisted reproductive technology treatments,” *Placenta*, vol. 31, no. 4, pp. 251–258, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.placenta.2010.01.005.

[54] Y. Zhang *et al.*, “Ultrastructural Study on Human Placentae from Women Subjected to Assisted Reproductive Technology Treatments,” *Biol. Reprod.*, vol. 85, no. 3, pp. 635–642, Sep. 2011, doi: 10.1095/biolreprod.110.090589.

# **ПРИЛОЖЕНИЯ**

# *Приложение 1*

Публикации по теме исследования:

Коночкина.В.И. Структурно-функциональные особенности плацент и росто-весовых показателей новорожденных при беременности после применения ВРТ и при самостоятельно наступившей беременности. // Материалы XXIV-ой международной медико-биологической конференции. «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» – СПб. – 2021. – С. 256-257.

*Приложение 2*

Доклады по теме исследования:

