

**Медицински университет-Варна, Проф. Д-р Параскев Стоянов  
Факултет по Медицина, Катедра по Акушерство и гинекология**

**Д-р Мариета Тодорова Искилиева**

**Усложнения на бременността след асистиранни  
репродуктивни техники**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**Към дисертационен труд**

**За присъждане на научна и образователна степен ‘ДОКТОР ‘**

**Научна специалност 03.01.45. ‘Акушерство и гинекология’**

**Научен ръководител**

**Проф. Д-р Емил Ковачев д.м.н.**

**Научен консултант**

**Проф. Д-р Атанас Щерев д.м.**

**Официални рецензенти :**

**Проф. Д-р Таня Тимева д.м.н.**

**Доц. Д-р Мария Юнакова д.м.**

**Варна 2020г.**

Дисертационният труд съдържа 225 стандартни машинописни страници. За неговото онагледяване са използвани 63 таблици, 40 фигури и 4 приложения. Библиографската справка съдържа общо 297 литературни източници, от които 11 са на кирилица, а 286 са на латиница. Публикациите, свързани с дисертационния труд са 6.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедра „Акушерство и гинекология“ към Медицински университет-Варна, проведен на 09.03.2020г.

Публичната защита на дисертационната работа ще се проведе на .....в МУ-Варна, съобразно Заповед на Ректора No ...

Материалите по защитата са на разположение в Катедрата по акушерство и гинекология, СБАГАЛ-ЕООД, Варна, на бул. „Цар Освободи-тел“ 150 и са публикувани в интернет на страниците на МУ-Варна.

## **Съдържание:**

<b>1. Въведение .....</b>	<b>4-5</b>
<b>2. Цел и задачи на дисертационния труд.....</b>	<b>6</b>
<b>3. Материали и методи.....</b>	<b>8-20</b>
<b>4. Резултати и обсъждане.....</b>	<b>21-76</b>
<b>5. Заключение.....</b>	<b>77</b>
<b>6. Изводи.....</b>	<b>78-80</b>
<b>7. Приноси на дисертационния труд .....</b>	<b>81</b>
<b>8. Публикации, свързани с дисертационния труд.....</b>	<b>82</b>
<b>9.Приложения.....</b>	<b>83-85</b>

# 1. Въведение

През 1978 година Steptoe и Edwards съобщават за раждането на първото „бебе от епруветка“, Луис Браун. Успеваемостта на асистираните репродуктивни технологии се подобрява с всяка изминала година, в същото време се повишава броят на двойките нуждаещи се от лечение и следователно се увеличава броят на децата, родени след АРТ. Днес има над 5 милиона такива деца и броят им се увеличава с 1-4% на година в развиващите се страни.

От 1970 г. насам, лечението на стерилитета претърпява различни трансформации и подпомага в значителна степен двойките, които имат желание да станат родители. На разположение са богата гама от методи за лечение-индукция на овулацията, IUI, IVF, ICSI процедури.

При класическата IVF/ICSI процедура жената се подлага на хормонална стимулация, с цел стимулиране на растежа на повече от един фоликул в яйчниците. В точно определен момент тези фоликули, достигнали необходимата големина се пунктират и от тях се добиват яйцеклетки. Те се оплождат в лабораторни условия. Получените ембриони могат да бъдат трансферирани в маточната кухина или да бъдат замразени и трансферирани в друг цикъл. Може да се използва съпругески материал или донорски такъв. Материалът може да бъде свеж или размразен.

Броят на трансферираните ембриони е важен фактор за успеха от една АРТ процедура. Различни са изискванията в различните страни за броят на трансферираните ембриони. Те зависят от възрастта на жената, качеството на ембрионите и възможността за криопрезервация.

Възрастта на жената е главен фактор, влияещ на успеха от една АРТ процедура. Напредналата майчина възраст се свързва с намален шанс за бременност.

Между 2009 и 2018 година в много систематични обзори и метаанализи се проучва изхода от бременности след АРТ. Доказано е, че АРТ процедурите се асоциират с по-висок процент усложнения по време на бременността, повишен процент спонтанни аборти, извънматочни бременности и по-лош перинатален изход. Една част от тези неблагоприятни изходи се дължат на предшестващи заболявания и състояния на двойките, друга част се

дължат на самото лечение. Въпреки това има проучвания, които доказват еднакъв изход от бременността при спонтанно забременелите и при тези след АРТ.

Ограничения във всички изследвания остават различните фактори, които имат роля в етиологията на стерилитета при изследваните пациенти.

Има различни проучвания за късните ефекти, след една такава бременност, които се развиват в поколенията, години след това. Така например ниското тегло при раждане се асоциира с развитие на диабет тип 2 в по-късен етап от живота, развитието на артериална хипертония и кардиоваскуларни заболявания.

Много проучвания предполагат асоциацията между АРТ и ДНК модификациите, свързани с нарушения в импринтинг гените, като Blackwith-Wiedemann /BWS/ и Angelman syndrome, които се откриват с повишена честота при деца родени след АРТ, в сравнение с общата популация. Различни работни групи съобщават за случаи на BWS след АРТ техники.

ICSI методиките имат доминираща роля като рисков фактор за развитието на Angelman syndrome и BWS. В някои центрове за асистирана репродукция ICSI методът съставлява около 80% от АРТ процедурите. ICSI методът обаче, сам по себе си не е главният фактор за асоциацията с импринтинг нарушенията. Импринтинг гените играят важна роля за развитието и функционирането на плацентата. Грешки в импринтинг процесите могат да доведат до спонтанни аборти, нарушаване на плацентарната функция и други усложнения.

Една от основните цели на антенаталната грижа е да се идентифицират бременностите с повишен риск от различни усложнения. Ранното откриване ще доведе до подобряване на изхода от една такава бременност и нуждата от профилактика.

Различни фактори могат да помогнат да се селектират групите с повишен риск. Тези фактори са с ниска чувствителност и са недостатъчни сами по себе си. Необходими са точни скрининг тестове за селектиране на такива бременности, по-честото им мониториране и профилактика. От друга страна, е възможно създаване на оптимална организация на здравните грижи, при която да се насочат повече усилия, материални и кадрови ресурси към бременностите, които се нуждаят от по-специфичен подход и по-интензивни грижи.

## **II. Цел и задачи на дисертационния труд**

### **II.1. ЦЕЛ:**

Целта на настоящето проучване е да се уточни честотата на определени усложнения при едноплодна бременност след физиологично забременяване и след асистиранни репродуктивни технологии и да се предложи алгоритъм за проследяването им.

### **II.2. ЗАДАЧИ:**

1. Определяне на методите за ранно откриване на високорискови бременни в различните срокове от бременността, предвиждане на евентуални усложнения при бременни след АРТ и изготвяне на алгоритъм за проследяване на бременностите след АРТ.
2. Да се изчисли честотата на бременностите, при които се е развила ПЕ, да се определят факторите, които имат връзка с това усложнение. Да се сравни честотата на ПЕ след АРТ, с тази при спонтанно забременелите жени.
3. Да се проучат бременностите с ГД. Да се определи честотата на ГД в двете изследвани групи. Да се определят факторите, които имат връзка с това усложнение при бременните след АРТ и спонтанно забременяване.
4. Да се изчисли честотата на бременностите с IUGR. Да се определят вероятните рискови фактори при бременностите след АРТ и спонтанно забременяване.
5. Да се сравнят стойностите на биохимичните показатели през първи триместър от бременността-РАРР-А и f-bhCG при бременни след АРТ, с тези след спонтанно забременяване. Да се потърси връзка между биохимичните показатели, изследвани в първи триместър от бременността, с развитието на ПЕ, ГД, IUGR.

6. Да се сравнят вида и честотата на УЗ находки от първи и втори триместър от бременността, установени по време на специализираните УЗ прегледи-фетална морфология на плода при спонтанно забременелите жени и при тези след АРТ.

7. Да се анализират бременните с неуспешно завършила бременност и извънматочна бременност след АРТ и след спонтанно забременяване и да се определят възможните рискови фактори и възможности за профилактика.

## **III. Материали и методи**

### **III.1. Клиничен материал**

#### **III.1.1. Обща характеристика на работния материал**

##### **Обект на проучването**

В настоящето ретроспективно проучване разгледахме общо 5229 ART цикъла-3773 IVF/ICSI, 875-FrET и 581 цикъла с донорство на яйцеклетки. От тях установихме 1371 клинични бременности след свеж ET и 341 клинични бременности след FrET.

В настоящият анализ са включени данните от общо 1310 бременни жени /след ART и след естествена концепция/, изследвани ехографски, за които има точни данни за изхода от бременността.

##### **Място на провеждане на проучването**

Лечебни заведения и лаборатории , в които са проведени наблюденията и изследванията

- САГБАЛ “Д- р Щерев”, София;
- МЦ “Репродуктивно здраве”, София;
- Клинична лаборатория “ЦИБАЛАБ”, София;



## Период на проучването

Проучването обхваща пет годишен период-от месец Януари 2013г. до месец Декември 2017г.

Анализът на данните има ретроспективен характер, като се базира на медицинската документация на пациентките.

### III.1.2. Основни групи на работния материал

За решаване на задачите и постигане на целта на проучването, пациентите са разделени в различни групи, в зависимост от различни показатели.

**Работна група**-жени след АРТ, за които имаме точни данни за протичането и изхода от бременността.

**Контролна група**-спонтанно забременели жени, за които имаме точни данни за протичането и изхода от бременността.

Спрямо изследваните показатели и поставените задачи в научната работа, жените са разделени в следните 3 групи:

**Първа група**-общо 825 жени-418 бременни и родили след АРТ и 407 бременни и родили след спонтанно забременяване.

**Втора група** жени-402, при които бременността не е завършила успешно /192 жени след АРТ и 210 след спонтанно забременяване/.

**Трета група** жени-83, при която има диагностицирана извънматочна бременност /41 жени след АРТ и 42 жени след спонтанно забременяване/.

### **III.1.3. Параметри по които са сравнявани изследваните групи жени**

- Възраст
- BMI
- Паритет
- Анамнеза за предишни бременности
- Анамнеза за предишна неуспешна бременност
- Анамнеза за предишна ИБ
- Оперативни интервенции в малкия таз
- Анамнеза за предхождаща бременността артериална хипертония
- Патология на щитовидната жлеза
- PCOS
- Ендометриоза
- Хоспитализация
- Стойности на хормони от ранен биохимичен серумен скрининг на плода
- Необходимост от неинвазивни тестове или инвазивни процедури
- Находки от специализираните прегледи-фетална морфология през I-ви и II-ри триместър от бременността
- Доплерови показатели през втори / трети триместър от бременността
- Характеристики на контролирана овариална хиперстимулация и ET
- Вид на родоразрешение
- Гестационен срок при родоразрешение
- Тегло на новороденото

## **III.2. Методи**

### **1. Клинични методи**

- Акушерска, минала и фамилна анамнеза-извършва се при всяка бременна, с оглед на ПРМ, предишни бременности и раждания, придружаващи заболявания, идентифициране на рискови фактори;

- Установяване на изхода от бременността-документация на бременната;

#### **Възраст на жените**

По отношение на фактора възраст, жените са разделени в следните групи-под 35 години и над 35 години.

#### **Индекс на телесна маса–ВМІ**

Изчислява се като съотношение между теглото в кг. и височината в метри на квадрат /кг./м<sup>2</sup>/и не зависи от възрастта.

СЗО определя границите на ВМІ както следва: ИТМ под 18,5-под нормата, ИТМ 18,5-24 ,9- норма, ИТМ над 25-над нормата.

#### **Предишна бременност**

Според критериите на настоящето проучване означава-анамнеза за предишна бременност завършила с раждане, прекъсната по медицински показания , извънматочна бременност или бременност, завършила със спонтанен аборт.

## **PCOS**

За да установим дали пациентките имат PCOS използвахме критериите на Rotterdam European Society for Human Reproduction /American Society of Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM), според които диагнозата се поставя, при наличие на два от посочените критерии-олиго и/или ановулация, клиничен и/или хиперандрогенизъм и поликистозен УЗ образ на яйчниците, с наличие на множество подкорово разположени фоликули.

## **Бременност**

Наличието на бременност диагностицирахме с вътрематочна визуализация на гестационен сак, чрез трансвагинална ултразвукова ехография.

## **Спонтанен аборт**

Спонтанен аборт дефинирахме като липса на сърдечна дейност на ембриона в гестационния сак или невъзможност да се визуализира гестационен сак , който е видян преди това с УЗ преглед и след наличие на вагинално кръвотечение.

## **Неуспешно завършила бременност**

За неуспешно завършила бременност определихме следните критерии-бременност, завършила като спонтанен аборт, бременност, завършила с вътреутробна смърт на плода или бременност, прекъсната по медицински показания /данни за инфекция, данни за хромозомна или структурна аномалия на плода/.

## **2. Методи на образна диагностика-ултразвукови методи.**

УЗ изследванията са извършвани съобразно изискванията за специализирани УЗ прегледи по време на бременността на Фондацията по фетална медицина Лондон.

Използваната апаратура е от висок клас, с възможност за трансабдоминален и трансвагинален достъп-GE, Samsung Medison.

Главно е използван трансабдоминален достъп, а при невъзможност за добра визуализация или измерване на ДМШ-трансвагинален достъп.

Оценката на различните фетални и майчини параметри от първи, втори и трети триместър се осъществява по протоколи на Фондацията по фетална медицина-Лондон.

### **Първи триместър скрининг тест за хромозомни аномалии при плода-11-13+6г.с**

Първи триместър скрининг включва следните показатели-дебелина на нухалната гънка, наличието на ностна кост, изследването на кръвоток през дуктус венозус, сърдечна честота на плода, изследване на трикуспидалната клапа на плода, детайлен оглед на органите на плода, плацентата, инсерцията на пъпната връв, количеството на околоплодна течност, доплерово изследване на маточните артерии, измерване на дължината на маточната шийка. Изследват се и биохимичните показатели-РAPP-A, fb-hCG и PLGF.

### **УЗ маркери за диагностикана хромозомни аномалии на плода във втори триместър от бременността-18-22г.с.**

Съществуват два типа на УЗ маркери за диагностикана хромозомни аномалии на плода. Първите са такива, с помощта на които могат да бъдат открити фенотипни характеристики на различни хромозомни дефекти а именно-холопрозенцефалия, микроцефалия, агенезия на корпус калозум, абнормална характеристика на fossa posterior, аномалии на долни и горни крайници-синдактилия, клинодактилия, цепки на небцето и устните, микрогнатия, макрогლოსия, хипо и хипертелоризъм, ниско разположени уши,

кистична хигрома, дефекти на междукамерната преграда, хипопластично ляво сърце, тетралогия на Фало, езофагеална и дуоденална атрезия, обструкция на тънките черва, диафрагмална херния, омфалоцеле, бъбречна агенезия, хидропс на плода и други. Тези находки по-често са необратими. На базата на тях може да се постави определена диагноза и да се оцени прогнозата за плода и за развитието на цялата бременност. Някои от тези УЗ показатели са индикация за прекъсване на бременността, други са индикация за изследване на хромозомния набор на плода, а трети са индикация за вътреутробна хирургична манипулация на пода, с цел правилно и оптимално развитие на органите и системите на плода.

Съществуват и така наречените УЗ “soft markers”, които не се свързват с неблагоприятен изход от бременността. Те са неспецифични и често са преходни, по-често не засягат функционирането на органите и системите. Те могат да се открият при нормални фетуси, но се срещат по-често при такива, с хромозомни аномалии.

Във втори триместър от бременността определяме индивидуалния риск за бременната, който се базира на изчисленията от първи триместър скрининг за хромозомни аномалии и съответното повишението на този риск, в съответствие с открития показател-soft marker. Установяването на повече от един soft marker, увеличава значимостта на находката.

Най-широко използваните маркери от тази група са следните-интракардиален хиперехогенен фокус, хиперехогенни чревни бримки, задебелена нухална гънка, вентрикуломегалия, кисти на плексус хороидеус, къс фемур, къс хумерус, хипопластична или липсваща назална кост, аберантна артерия субклавия и хидронефроза.

### **Трети триместър специализиран УЗ скрининг на плода-28-32г.с.**

Трети триместър специализиран скрининг на плода проведехме при нашите пациенти между 28-32 г.с и той имаше за цел детайлен оглед на органите и системите на плода, доплерово изследване на основните съдове-умбиликална артерия, дуктус венозус, средна мозъчна атретия, маточни артерии, изследване на количеството околоплодна течност, определяне на зрелостта на плацентата и при необходимост определяне на био-

физикалния профил на плода. Като резултат от този специализиран преглед установихме различни форми на фетална ретардация, определихме възможното време за родоразрешение, риска от прееклампсия, потърсихме дали има късно появили се УЗ белези за фетални дефекти.

### **Измерване на фетално тегло**

Препоръчителният метод, който използвахме в нашето проучване е чрез измерване на антропометрични параметри, като обиколка на главата на плода, бипариален диаметър, абдоминална циркумференция и дължина на бедрената и раменната кост. Използвахме стандартни формули и сравнихме растежа на плода с криви, базирани на популацията при определени гестационни възрасти.

### **Доплерови измервания**

Измерванията на кръвния поток са извършени с помощта на ултразвукова машина от висок клас, оборудвана с импулсен и цветен доплер.

Формите на вълните на скоростта на кръвта на маточните артерии се записват от двете маточни артерии, като калиперите се поставят на мястото на кръстосването на маточната и външната илиачна артерия с инсониращ ъгъл <math><30</math> градуса, скорост >60 cm/секунда и обем на пробата от 2.0 mm. Използвахме трансабдоминална сонда. Индексът на пулсация (PI) за всяка маточна артерия се получава чрез осредняване на стойността на три последователни форми на вълни. След това се изчислява средния PI от лявата и дясната маточна артерия. Ако средния PI е повече от 1.45, сигналите за скоростта на потока се считаха за необичайни.

### **3. Методи за оценка на риска от хромозомни аномалии при плода**

Осъществява се чрез специална компютърна програма предоставена от Фондацията по фетална медицина Лондон. В програмата се въвеждат данните на бременната от първи триместър от бременността-дата на раждане, ръст, килограми, метод на забременяване, рискови фактори, придружаващи заболявания, УЗ данни от прегледа-NT, сърдечна честота, наличие или не на назална кост, кръвоток в ductus venosus, кръвоток в трикуспидалната клапа, парието сакрален размер на плода. Стойност на изчисления риск, над която се предага инвазивна или неинвазивна пренатална диагностика на плода е 1:250.

### **4. Инвазивни методи на пренатална диагностика.**

Хорион биопсия между 11-14 г.с. след попълване на съответното информирано съгласие.

### **5. Неинвазивни методи за пренатална диагностика.**

Изследване на фетална ДНК в майчината кръв, след попълване на съответното информирано съгласие.

## **6. Лабораторни методи**

### **6.1. Лабораторни методи за изследване на материала, получен след хорион биопсия или взет от майчината кръв**

FISH, ДНК или цитогенетичен анализ.



## 6.2. Други лабораторни методи

### Гестационен диабет

За да поставим диагнозата гестационен диабет използвахме критериите на American Diabetes Association Standards of medical care in Diabetes. Скринингът проведохме в 24-28 г.с при всички бременни, които нямат диабет. При жени, с наличие на рискови фактори като-заболяване на сърдечно-съдовата система, родствена връзка от първа степен с роднини с диабет, анамнеза за гестационен диабет, PCOS, артериална хипертония, промени в липидния статус, обезитет, скринингът за ГД проведохме в първи триместър от бременността. Използвахме тест за обременяване с глюкоза 75мг.-ОГТТ. Тестът се извършва с цел оценка на възможностите на организма да разгражда глюкозата под въздействие на инсулина. Принципът на теста е в обременяването на организма с глюкозо-съдържаща течност и измерването на кръвната захар на определени интервали. В условията на недостатъчност или липса на инсулин, кръвната захар се задържа трайно висока, докато в нормални условия високото захарно съдържание предизвиква усилена секреция на инсулин от панкреаса и бързо нормализиране на кръвната захар. Преди самия тест се взима венозна кръв за базисно изследване на нивото на кръвната захар. Отново се взима кръв след приемането на глюкозният сироп на на 60 и 120 мин. за определяне на нивата на кръвната захар.

Резултатите от ОГТТ са както следва: нормалните стойности над, които се поставя диагнозата ГД са следните-нива на плазмена глюкоза на гладно-92 mg/dL (5,1 mmol/L), нива на плазмена глюкоза на 60 мин. 180 mg/dL(10,0mmol/L)и на 120 мин.-153mg/dL (8,5 mmol/L)

## 7. Апаратни методи .

Измерване на средно артериално налягане с електронно устройство, калибрирано на определен интервал от време.

## **8. Статистически методи**

### **8.1. Дискриптивна статистика**

-Вариационен анализ (количествени променливи)-средна стойност, стандартно отклонение, медиана, минимална и максимална стойност.

-Честотен анализ (номинални и рангови променливи)-едномерни и двумерни честотни таблици за представяне на абсолютните и относителните честоти.

-Графично представяне на резултатите-стълбовидни диаграми за представяне на относителните честоти и средните стойности, хистограми за представяне на честотните разпределения на количествени променливи.

### **8.2. Методи за проверка на статистически хипотези**

#### **8.2.1. Параметрични методи**

-Т-тест при две независими извадки (Independent Samples T-Test) -проверка за равенство на средните на две независими групи при нормално разпределение на изследваната количествена променлива.

#### **8.2.2. Непараметрични методи**

- Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk) -проверка за нормалност на честотните разпределения при количествени променливи;

- Тест на Ман-Уитни (Mann-Witney) при сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално или сравняваните групи са с малък брой случаи;

- Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) при изследване на връзката между две категорийни променливи.

Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha=0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по - малка от  $\alpha$ .

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS ( Statistical Package for the Social Sciences ) версия 13.0.

За изчисляване на съотношението на шансовете-OR-Odds ratio

## **Използвани определения**

### **Хипертония при бременност**

Използвана е общоприетата за клиничната практика и изследователски цели класификация на American College of Obstetricians and Gynecologists. Според нея критерии за поставяне на диагноза са следните симптоми:

1. Хипертония-състояние, при което систолното АН е  $\geq 140$  mmHg, а диастолното АН е  $\geq 90$  mmHg, при две и повече измервания на АН след 20 г.с.
2. Протеинурия-наличие на уринарен протеин в концентрации по-високи от 0.3 g/l за 24h или при концентрация от 1g/l при две или повече изследвания в рамките на 6 часа.

Различните типове хипертония се дефинират по следния начин:

1. Гестационна хипертония-развитие на хипертония, като самостоятелен симптом по време на бременността или през първите 24 часа след раждането при жени, които са били нормотензивни до момента. Кръвното налягане се нормализира в рамките на 10 дни след раждането.
2. Прееклампсия-развитие на хипертония, протеинурия и отоци след 20 г.с.
3. Еклампсия-представява усложнена с гърчове ПЕ.
4. Присадена ПЕ и еклампсия-развитие на ПЕ при пациентки с хронична хипертензивна болест или бъбречно заболяване.
5. Хронична хипертонична болест-наличие на персистираща хипертония преди бременността или преди 20 г.с.

6. Некласифицирана хипертонична болест-включва проявите на хипертония от случаен характер, които трудно могат да бъдат асоциирани към по-горните.

### **Интраутеринната ретардация на плода-IUGR**

Използвана е дефиницията на американския Колеж по Акушерство и гинекология /ACOG/, според която интраутеринната ретардация на плода /IUGR/ се поставя като диагноза, когато плодът е с тегло под 10-тия перцентил за съответната гестационна седмица.

## **IV. Резултати и обсъждане**

Резултатите от направените собствени проучвания са систематизирани в 3 отделни раздела:

- I. Анализ на резултатите от работна и контролна група-родили жени след АРТ и след спонтанно забременяване.
- II. Анализ на резултатите на неуспешно завършилите бременности при жени след АРТ и след спонтанно забременяване.
- III. Анализ на резултатите от извънматочните бременности при жени след АРТ и след спонтанно забременяване.

# **I. Анализ на резултатите от работна и контролна група-родили жени след АРТ и след спонтанно забременяване**

## **I.1. Общ анализ на жените бременни след АРТ и след спонтанно забременяване**

В двете групи, които съставихме-работна и контролна включихме общо 825 жени-418 бременни и родили след АРТ-т.нар. работна група и 407 бременни и родили след спонтанно забременяване-т.нар. контролна група. В групата жени, родили след АРТ включихме и тези, забременели след донорство на яйцеклетки, за които имаме пълни и сигурни данни за изхода от бременността.

От всички 418 жени родили след АРТ, при 26 са използвани донорски яйцеклетки. От всички 418 жени след АРТ, при 77 е направен размразен ET-FrET. При останалите 341 жени е направен свеж ET.

Възрастта е основен рисков фактор за редица усложнения по време на бременността-гестационен диабет, прееклампсия, преждевременно раждане, интраутеринна ретардация на плода и др.

Анализирахме средната възраст на жените в нашите две групи. При всички 825 жени установихме, че средната възраст е под 35 години (34,6год.в групата след АРТ и 29,9 год. в групата спонтанно забременели жени).

Като процентно разпределение под 35 и над 35 години, в двете групи установихме следните зависимости. Жените над 35 год. в групата след АРТ (47,8%) са повече от тези над 35 год. след спонтанно забременяване (7,6%). Разликата между групите има статистическа

значимост  $p < 0,001$ . При контролната група жени-92,4% са тези под 35 год. и едва 7,6% са над 35 год.

По-високата възраст на жените след АРТ, предполага повече усложнения в хода на бременността, както доказахме в анализа по-надолу.

Жените с наднормено и поднормено тегло също имат риск за усложнения по време на бременността. Повишеният ВМІ увеличава риска за прееклампсия, гестационна хипертония, макрозомия на плода, преждевременно раждане и повишава честотата на раждане чрез Цезарово сечение. Изчислихме, че средната стойност на ВМІ в двете групи- работна и контролна са в рамките на установените норми (22,6 при жените след АРТ и 22,2 при спонтанно забременелите жени).

Сравнихме двете групи по показателя анамнеза за предишна бременност. Данните са събрани от медицинската документация на пациентките. При спонтанно забременелите жени по-често е имало предишна бременност (23,6%), в сравнение с тези след АРТ (12%). Разликата има статистическа значимост  $p < 0,001$ . Тези резултати са обясними с факта, че при спонтанните бременности, вероятно бременностите настъпват по-лесно, средната възраст на жените е по-ниска и следователно бременностите са повече на брой. Паритетът разгледахме подробно като фактор при усложненията на бременността-ГД и ПЕ. Резултатите са представени по-долу.

Инфертилитетът и репродуктивните неблагоприятия могат да се свързват с аномалии на ендокринната или имунната система. Тези две системи са пряко свързани с щитовидната жлеза. Сравнихме родилите жени от двете групи по честотата на патологията на щитовидната жлеза, на базата на прегледи при специалист ендокринолог. Включихме тези жени, при които е поставена точна ендокринологична диагноза и са проведени съответните хормонални или УЗ изследвания на щитовидната жлеза. Целта беше да установим при кои групи жени са по-чести тези проблеми и дали биха имали отношение към усложненията на бременността, които разгледахме.

При пациентките след АРТ е диагностицирана по-често патология на щитовидната жлеза (13,6%), в сравнение със спонтанно забременелите жени (8,6%), като установената разлика е статистически значима  $p < 0,022$ . Причина за този по-голям общ брой може да бъде и факта, че жените които се подлагат на АРТ процедури се изследват много обстойно и консултацията с ендокринолог е задължителна част от пълното изследване на пациентките. Важно е жените с ендокринна патология да бъдат търсени, ранно откривани и лекувани за да се предотвратят вероятни акушерски усложнения в следващите етапи от бременността.

Табл.1

*Табл.1 Разпределение на жените от двете групи спрямо патология на щитовидната жлеза*

Патология на щитовидната жлеза	N	Работна група	Контролна група	Общо	X <sup>2</sup>	df	p
0-НЕ	%	361	372	733	5,28	1	0,022
	N	86,4%	91,4%	88,8%			
1-ДА	%	57	35	92			
	N	13,6%	8,6%	11,2%			
Общо	%	418	407	825			
	N	100,0%	100,0%	100,0%			

Връзката между патологичните изменения на щитовидната жлеза и усложненията на бременността са представени в анализа по-надолу.

PCOS е главна причина за проблеми с ендокринната система при жени в репродуктивна възраст. Това е водеща причина за нарушения в менструалния цикъл и инфертилитет с хормонална етиология. Честотата на PCOS е 6.5–8.0% при жени в



репродуктивна възраст, според критериите на NIH от 1990 година и достига до 15- 20%, когато се използват критериите на European Society for Human Reproduction and Embryology.

Проверихме каква е честотата на синдрома на поликистозни яйчници сред двете групи родили жени-след АРТ и след спонтанна бременност. Установихме по-голяма честота на PCOS при жените след АРТ (16,5%), в сравнение със спонтанно забременелите (11,6%), макар и разликата да не е статистически значима- $p=0,042$ . При пациентите с PCOS често установяваме инсулинова резистентност, което пък е предпоставка за развитие на ГД в хода на бременността. Също така установихме по-висока честота на ГД при жените с PCOS след АРТ, аналогично на получените резултати.

При бременните след АРТ установихме по-голяма честота на ендометриоза (11,7%), в сравнение със спонтанно забременелите жени (1,5%), като открихме статистически значима разлика между двете групи- $p<0,001$ . Вероятна причина за по-голямата честота на ендометриоза в работната група пациенти е, че при жените със стерилитет често пъти се провежда диагностичната лапароскопия, по повод изясняване на фактора на стерилитета и случайното и безсимптомно откриване на ендометриоза е доста често. При спонтанно забременелите жени рядко се търси ендометриоза преди бременността, освен ако жената няма оплаквания или УЗ данни за такава находка. Табл.2

Табл.2 Разпределение на жените от двете групи спрямо честотата на ендометриоза

Ендометриоза	N	Работна група	Контролна група	Общо	X <sup>2</sup>	df	p
0-НЕ	%	369	401	770	34,808	1	<0,001
	N	88,3%	98,5%	93,3%			
1-ДА	%	49	6	55			
	N	11,7%	1,5%	6,7%			
Общо	%	418	407	825			
	N	100,0%	100,0%	100,0%			

В различни проучвания се съобщава, че неблагоприятното въздействие на тазовата ендометриоза влияе върху функцията на матката преди зачеването и може също така да повлияе на последващата дълбока плацентаци, включително на усложнения като преждевременно раждане, кървене преди раждане, ПЕ, абнормална плацентация, в следствие на промяната на субендометриалната зона и трансформацията на съдовете. Връзката на по-голямата честота на ендометриозата с развитието на преекламписята описахме по-надолу в анализа.

Хоспитализацията по време на бременността разгледахме като усложнение на бременността при жените от двете групи. Проверихме в коя група и колко често бременните са хоспитализирани във връзка с генитално кървене в различен срок, ПЕ, ГД, наличие на преждевременни маточни контракции. Установихме, че бременните след АРТ са хоспитализирани по-често (25,8%), в сравнение със спонтанно забременелите жени (9,4%), при статистически значима разлика  $p < 0,001$ . Резултатите вероятно са свързани с по-голямата честота на усложненията, които установихме в тази група-гестационен диабет, прееклампися, преждевременно раждане и скъсяване на ДМШ, оперативни интервенции-серкляж, както и на възрастовото разпределение на жените от тази група-преобладаваща част над 35 год.

## **I.2. Анализ на параметрите от специализирани УЗ изследвания по време на бременността**

В последните години, проследяването на бременността се промени много. Бременните се подлагат на специализирани УЗ прегледи във всеки триместър от бременността-първи, втори и трети триместър, а именно-в първи триместър се провежда скрининг за хромозомни аномалии на плода и биохимичен серумен скрининг, във втори триместър-фетална морфология на плода и в трети триместър-фетална морфология и доплерово изследване на плода.

Въведоха се модерни критерии за проследяване на състоянието и хемодинамиката на плода и майката. Неинвазивните методи на диагностика на кариотипа на плода

постепенно изместиха инвазивните такива и дадоха възможност бързо, безболезнено и без риск да бъдат диагностицирани най-честите хромозомни аномалии на плода.

Различни са факторите, които усложняват пренаталния скрининг на пациентите след АРТ процедури-майчината възраст, която като цяло е по-висока от тази, при спонтанно забременелите жени, по-високия процент на многоплодни бременности и по-високия процент на хромозомни аномалии, които очакваме. Жените, бременни след АРТ са като цяло по-възрастни и е по-вероятно да родят плод с хромозомна аномалия, по-специално с Даун синдром.

## **I.2.1. Анализ на биохимичните показатели от първи триместър скрининг тест-РАРР-А и fb-hCG**

Първи триместър комбиниран пренатален скрининг е неинвазивен скринингов метод, който е удобен за бременности след АРТ процедури.

Резултатите от нашето проучване показват, че всички 418 жени, забременели след АРТ и 407-спонтанно забременели жени, са подложени на първи триместър скрининг, което кореспондира с твърдението за масовото въвеждане на ранен биохимичен серумен скрининг и УЗ скрининг в нашата болница, с висок процент на откриваемост на случаите с хромозомни аномалии и малък процент на фалшиво-положителни и отрицателни резултати.

За разлика от редица проучвания, проведени до момента, според които най-съществена е разликата в нивата на биохимичните маркери при бременни след АРТ, а именно понижение на РАРР-А до 0,8 МоМ след свеж ЕТ. В нашето проучване не открихме понижение на показателят РАРР-А. Средната стойност в работната група жени е 1,22 МоМ. Не открихме и статистическа разлика в стойностите при жените, както след АРТ, така и след спонтанна бременност. Показателите са представени в таблицата по-долу.

Средната стойност на хормона f-bHCG при бременни след АРТ е 1.28 МоМ, като тези данни кореспондират с тези, публикувани до момента. Не открихме статистическа разлика, в сравнение със стойностите на хормона при спонтанно забременели жени.

## I.2.2. Анализ на патологични УЗ находки от прегледите фетална морфология в първи триместър от бременността

От специализираното УЗ изследване в първи триместър на бременността открихме определени УЗ находки извън установените норми, които са и маркери за хромозомни аномалии при плода-обратен кръвоток в дуктус венозус, трикуспидална регургитация и хипопластична ностна кост. Това са преходни показатели , които проследихме с напредване на гестационния срок на плода. Табл.3

*Табл.3 Разпределение на УЗ маркери от първи триместър скрининг тест при двете групи жени /NB-ностна кост-хипопластична, DV-кръвоток в дуктус венозус-обратен, TR-трикуспидална регургитация, NT-нухална транслуценция-над 95-ти перцентил/*

УЗ маркери	N	Работна група	Контролна група	Общо	p
Без УЗ маркери	%	406	402	808	0,442
	N	97,1%	98,8%	97,9%	
NB	%	3	1	4	
	N	0,7%	0,2%	0,5%	
DV	%	5	1	6	
	N	1,2%	0,2%	0,7%	
TR	%	1	1	2	
	N	,2%	,2%	,2%	
NT	%	3	2	5	
	N	0,7%	0,5%	0,6%	
Общо	%	418	407	825	
	N	100,0%	100,0%	100,0%	

След статистическата обработка на данните от УЗ изследванията в първи триместър от бременността не открихме статистически значима разлика в двете групи-след АРТ и спонтанно забременяване , по отношение на броя на откритите УЗ показатели. Въпреки това, при жените след АРТ тези описани находки се срещат по-често /хипопластична ностна кост, обратен кръвоток в дуктус венозус, трикуспидална регургитация, нухална транслуценция-над 95-ти перцентил/.

### **I.2.3. Анализ на инвазивни и неинвазивни процедури, проведени при бременните след АРТ и след спонтанно забременяване**

Проучихме каква е честотата на провеждане на инвазивни и неинвазивни тестове за пренатална диагностика в изследваните групи-бременни и родили след АРТ и след спонтанна бременност. Табл.4

*Табл.4 Проведени пренатални тестове при двете групи жени*

Проведен тест	%	Работна група	Контролна група	Общо	p
Без допълнителен тест	N	397	392	789	0,009
	%	95,0%	96,3%	95,6%	
Неинвазивен тест	N	21	10	31	
	%	5,0%	2,5%	3,8%	
Инвазивен тест-амниоцентеза-АС	N	0	5	5	
	%	0,0%	1,2%	0,6%	
Общо	N	418	407	825	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

От нашето проучване установихме, че при пациентите след АРТ, броят на инвазивните процедури е значително по-малък, в сравнение със спонтанно забременелите жени. От друга страна, броят на неинвазивните тестове е значително по-голям, при жените след АРТ, в сравнение със спонтанно забременелите жени,  $p < 0,009$ . Нашите резултати са в съгласие с предишни проучвания, при които е установено, че жени забременели след АРТ, в по-малък процент се подлагат на инвазивни методи на пренатална диагностика, поради съществуващият риск от спонтанен аборт 0,5-1% при амниоцентеза или хорионбиопсия за едноплодните бременности. Бременните жени след АРТ, при които бременността е постигната трудно и при които средната възраст на забременяване е по-висока, също провеждат повече неинвазивни тестове за пренатална диагностика за най-честите хромозомни аномалии.

Благодарение на развитието на науката и технологиите можем лесно, бързо, сигурно да изследваме всяка една бременна жена, при която има изчислен висок риск за най-честите тризомии или полово-свързани хромозомни аномалии или жена, която е с напреднала репродуктивна възраст и се безпокои за своята бременност. Получаваме бърз и точен резултат, без да подлагаме жената на риск за своята бременност.

#### **I.2.4. Анализ на находките от УЗ прегледа фетална морфология във втори триместър от бременността при бременните след АРТ и след спонтанно забременяване**

Втори триместър специализиран УЗ преглед-фетална морфология на плода проведохме при нашите пациенти между 18 и 22г.с. Установихме различни специфични УЗ маркери. Броят на тези УЗ маркери е съизмерим както при работната, така и при контролната група. Не се открива статистически значима разлика в броя на откритие УЗ маркери в двете изследвани групи-след АРТ и след спонтанна бременност при  $p=0,510$ .

На този етап от нашето проучване, поради малкият брой на тези т. нар. soft markers, трудно можем да дадем заключение дали има точно определени УЗ маркери във втория триместър от бременността, които се срещат по-често при бременностите след АРТ. Резултатите са представени в таблицата по долу.

### **I.2.5. Анализ на доплеровите параметри, изследвани в трети триместър от бременността, при бременните след АРТ и след спонтанно забременяване**

На специализираният УЗ преглед в трети триместър от бременността изследвахме кръвотока в различни съдове при двете групи пациенти между 28-32 г.с.

В групата бременни след АРТ жени се установиха повече случаи с абнормен кръвоток, установен при доплеровите изследвания на плода, в сравнение със спонтанно забременелите жени. Разликата има статистическа достоверност  $p < 0,018$ . Отклоненията в доплеровите показатели, по-специално на аа. Uterinae се свързват с различни отклонения и усложнения в хода на бременността при изследваните пациенти, като по-високата честота на ПЕ и IUGR след АРТ, които представихме в нашите резултати по надолу. (Табл.5)

Табл.5 Разпределение на жените от двете групи, спрямо честотата на абнормен кръвоток в маточните артерии и умбиликалната артерия

Доплерови показатели	%	Работна група	Контролна група	Общо	X <sup>2</sup>	df	p
Без изменения	N	400	402	802	8,06	2	0,018
	%	95,7%	98,8%	97,2%			
Изменения a.uterina	N	15	3	18			
	%	3,6%	0,7%	2,2%			
Изменения a.umbilicalis	N	3	2	5			
	%	0,7%	0,5%	0,6%			
Общо	N	418	407	825			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Скрининговите методи на диагностика са важни във всеки триместър от бременността, особено при бременните след АРТ. При диагностицирани патологични доплерови находки в третия триместър на бременността, можем да проведем адекватно лечение и стриктно да проследяваме всяка бременна жена с повишен риск, за да определим точно времето и мястото на родоразрешение. Лесно и достъпно могат да се открият патологични показатели, да се изследват детайлно такива бременности и бързо да се получат резултати, с голяма достоверност.



### I.3. Анализ на вида на родоразрешение при жените след АРТ и след спонтанно забременяване. Анализ на теглото на новородените

При пациентите от двете групи-след АРТ и след естествена концепция разгледахме начините на родоразрешение, индикациите за оперативно родоразрешение и тегло при раждане на плода.

Установихме, че оперативният начин на родоразрешение е по-чест при жените след АРТ-83,7%. Разликата, в сравнение със спонтанно забременелите жени (76,2%) е статистически значима  $p < 0,007$ . Табл.4

Табл.4 Разпределение на жените от двете групи, спрямо начина на родоразрешение

Родоразрешение	%	Работна група	Контролна група	Общо	X <sup>2</sup>	df	p
SC	N	350	310	660	7,376	1	0,007
	%	83,7%	76,2%	80,0%			
PN	N	68	97	165			
	%	16,3%	23,8%	20,0%			
Общо	N	418	407	825			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Разгледахме индикациите за SC и установихме следните зависимости в групата жени след АРТ. Най-честата причина за оперативното родоразрешение при жените след АРТ е по желание на пациентката, следвано от напреднала възраст на жената, като тези резултати кореспондира с по-големият брой жени над 35 год., които установихме в тази група. Други причини за SC след АРТ са седалищно предлежание на плода, ненапредване на раждането, патология на плацентата, ПЕ и ГД, като усложнения на бременността, което също кореспондира с по-високите проценти на тези усложнения, които установихме. (Табл.5, Фиг.1)

Табл.5 Индикации за родоразрешение при жените от двете групи

Индикации за родоразрешение	N	Работна група	Контролна група	Общо	X <sup>2</sup>	df	p
PN	%	68	99	167	86,05	11	<0,001
	N	16,3%	24,3%	20,2%			
SC по желание	%	157	109	266			
	N	37,6%	26,8%	32,2%			
SC заради възраст	%	42	1	43			
	N	10,0%	0,2%	5,2%			
ReSC	%	19	61	80			
	N	4,5%	15,0%	9,7%			
SC поради патология на placenta	%	6	3	9			
	N	1,4%	0,7%	1,1%			
SC -pr.sacralis	%	27	20	47			
	N	6,5%	4,9%	5,7%			
SC по индикации от страна на плода	%	27	35	62			
	N	6,5%	8,6%	7,5%			
SC по други индикации	%	30	23	53			
	N	7,2%	5,7%	6,4%			
SC поради PE,ГД	%	11	6	17			
	N	2,6%	1,5%	2,1%			
SC поради ПФД	%	12	19	31			
	N	2,9%	4,7%	3,8%			
SC поради преносеност	%	4	10	14			
	N	1,0%	2,5%	1,7%			
SC поради ненапредване на раждането	%	15	21	36			
	N	3,6%	5,2%	4,4%			
Общо	%	418	407	825			
	N	100,0%	100,0%	100,0%			

Фиг.1 Разпределение на жените спрямо вида на раждане и индикации за оперативно родоразрешение



По отношение на теглото на новородените след АРТ и спонтанно забременяване установихме статистически значима разлика-3188 гр.за бебетата родени след АРТ и 3259 гр. за бебетата от контролната група, при  $p < 0,017$ . Вероятно причината за по-ниското тегло в работната група е във връзка с по-големият брой жени с ПЕ и IUGR, както и повишена честота на отклонения в доплеровите параметри, които регистрирахме при тях. Тези зависимости са описани в анализите по-надолу.

## I.4. Анализ на усложненията на бременността при бременните след АРТ и след спонтанно забременяване

### I.4.1. Анализ на IUGR, като усложнение на бременността при жените след АРТ и след спонтанно забременяване

IUGR се дефинира като патологично намаляване на интраутеринния фетален растеж и невъзможност на плода да достигне растежния си потенциал. Това е един от най-комплексните проблеми на акушерството. Феталният растеж е добър предиктор за изхода от бременността. При голям процент от бременностите IUGR остава неразпознато състояние и диагнозата идва ретроспективно след раждането. Главни рискови фактори са майчино тегло, тютюнопушене, нулипаратет, гестационна хипертония, предишна бременност с ПЕ, анемия, автоимунни нарушения, многоплодна бременност, вродени инфекции-цитомегаловирус, токсоплазмоза, генетични синдроми, маточни малформации, патология на инсерцията на пъпната връв.

Бебетата родени от двойки с инфертилитет по-често имат интраутеринна фетална ретардация. Това е една от главните причини за раждането на деца с ниско за гестационната възраст тегло и за перинатална и неонатална смъртност. Причините за това са вероятно различни-ефекта на овариалната хиперстимулация върху качеството на яйцеклетката или ендометриалната рецептивност, ефекта на културиране на ембрионите в ин витро среда в много чувствителна фаза от развитието им и инфертилитетът като цяло.

Установихме, че IUGR на плода се среща-почесто при жените след АРТ(3,1%). Разликата със спонтанните бременни (1%) има статистическа значимост  $p < 0,032$ . Тези резултати подкрепят съобщените до момента такива и вероятно самата АРТ процедура-вида на използваната техника, хормоналната стимулация, характера и вида на стерилитета при двойките имат значение за развитието на това усложнение.

Прееклампсията е рисков фактор по отношение на нормалното развитие и растеж на плода. В нашата работна група-бременни след АРТ, при жените с ПЕ по-често се развива IUGR в 9,3%, в сравнение с тези без ПЕ-2,4%, като разликата има статистическа значимост  $p < 0,14$ . Механизмът по който се развива ПЕ не е напълно изучен, но теорията за аномална плацентация или намалена трофобластна инвазия, неадекватна утеро-плацентарна перфузия и исхемия продължава да свързва ПЕ с IUGR. Това са две усложнения на бременността с идентична етиология, но различна клинична манифестация. При контролната група не открихме жени с фетална растежна ретардация и развитие на ПЕ едновременно, аналогично на по-малкият брой жени с IUGR и ПЕ в тази група. Табл.6

Табл.6 Разпределение на жените от двете групи с ПЕ и IUGR

ПЕ/IUGR	1- IUGR 0-без IUGR		ПЕ		Общо	X <sup>2</sup>	df	p
			Не	Да				
Работна група	0	N	366	39	405	6,099	1	0,014
		%	97,6%	90,7%	96,9%			
	1	N	9	4	13			
		%	2,4%	9,3%	3,1%			
	Общо	N	375	43	418			
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %			
Контролна група	0	N	367	36	403	0,392	1	0,531
		%	98,9%	100,0 %	99,0%			
	1	N	4	0	4			
		%	1,1%	0,0%	1,0%			
	Общо	N	371	36	407			
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %			

Потърсихме връзка на IUGR с възрастта на жените. По литературни данни напредналата майчина възраст е независим предиктивен фактор за развитието на IUGR. Установихме, че при жените след АРТ и IUGR, преобладават тези над 35 год.-69,2%. Резултатите са обясними с общата характеристика на жените, включени в групата, описани в началото на анализа. При спонтанно забременелите жени, при които сме установили IUGR няма такива, които са над 35 год. Всички жени, при които се диагностицира IUGR са под 35 год.

От всички 418 жени след АРТ, при 50/12%/ има анамнеза за паритет. Останалите 368 жени /88%/ са без предишни бременности-нулипари. От тези 50 жени с паритет, при /15,4%/

се развива IUGR като усложнение на бременността. При нулипарите, IUGR се установява при 11/84,6%/ жени. В групата със спонтанно забременелите жени, при 96/23,6%/ има анамнеза за паритет. Останалите 311 жени/76,4%/ са без предишни бременности-нулипари. Само при 1 от жените с паритет/25%/се развива IUGR като усложнение на бременността. При нулипарите, IUGR се установява при 3/75%/ жени.

В нашите групи жени паритетът не е фактор, който може да се обсъжда като риск за развитието на IUGR. И в двете групи жени, IUGR установихме по-често при нулипарите.

Връзката между теглото на майката и различни усложнения в хода на бременността се дискутират постоянно. При жените след АРТ установихме ВМІ над нормата при 106 от тях /25,4%/. При 3/2,8%/ от тези жени установихме IUGR. При 7/2,7%/от жените с нормален ВМІ /общо 263/, установихме IUGR, а при 3/6,1%/ от тези с поднормено тегло също регистрирахме IUGR. Не установихме статистически значима разлика в честотата на IUGR в групата след АРТ, по отношение на показателя ВМІ- в норма, над и под нормата.

При контролната група пациенти всички жени при които има IUGR са с ВМІ в нормата.

Не установихме връзка на IUGR с параметрите на АРТ процедурите-тип на стерилитет, видовете използвани техники, допълнителни АРТ техники, ден на ЕТ, брой трансферирани ембриони .

След направения анализ открихме по-голям брой бебета с IUGR при жените след АРТ, при които маточната лигавица в деня на ЕТ е под 10 мм. Дебелината на ендометриума е главен прогностичен фактор за изхода от една АРТ процедура. Различни са параметрите, по които можем да оценим ендометриалното и субендометриалното кръвоснабдяване. Доброто кръвоснабдяване в маточните артерии, радиалните, спиралните, аркуатните артерии, както и оценка на цветната карта на ендометриума са гаранция за достатъчната дебелина на ендометриума и за една правилна и успешна имплантация. Нарушения на кръвоснабдяването на някои от тези съдове дават началото на дефектна плацентация и нарушен майчино-фетален кръвоток след това. При тънък ендометриум, можем да очакваме именно дефектно кръвоснабдяване. Можем да очакваме усложнения като IUGR и ПЕ при

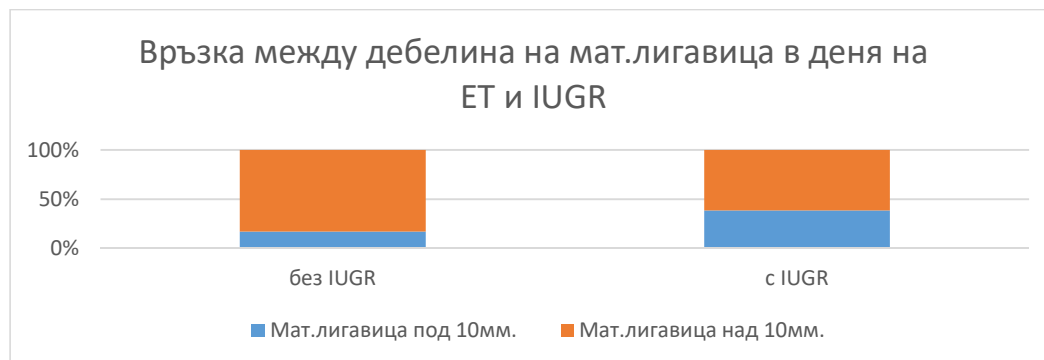
жени с нарушено кръвоснабдяване на маточната лигавица, поради дефектното ремоделиране на маточните съдове, което често се установява при тях.

При жените, при които е измерена дебелина на ендометриума в деня на ЕТ под 10 мм., означавана като тънка лигавица, установихме по-голяма честота на IUGR-38,5%. При 16,8% от жените с тънка лигавица не се е установило IUGR. Разликата има статистическа значимост при  $p < 0,043$ . При по-тънка лигавица, редуцирано ендометриално кръвоснабдяване по-често установихме IUGR в изследваната група. Табл.7 Фиг.2

Табл.7 Връзка между дебелината на маточната лигавица и IUGR

Група	Маточна лигавица над 10мм.		IUGR		Общо	X <sup>2</sup>	df	p
			Не	Да				
Работна група	Под 10мм.	N	68	5	73	4,104	1	0,043
		%	16,8%	38,5%	17,5%			
	Над 10мм.	N	337	8	345			
		%	83,2%	61,5%	82,5%			
	Общо	N	405	13	418			
		%	100,0%	100,0%	100,0%			

Фиг.2 Връзка между дебелината на маточната лигавица и IUGR



Промените в доплеровите показатели на маточните артерии /PI над 95-ти перцентил/, също корелират с честотата на IUGR при жените след АРТ, макар и разликата да не е статистически значима, вероятно поради малкият брой на случаите. При 15,4% от жените след АРТ и IUGR регистрирахме патологични доплерови показатели на маточните артерии, които корелират със съдовите промени, описани по-горе. Само при 3,2% от жените след АРТ, при които няма IUGR установихме промени в доплеровите показатели на маточните артерии. При контролната група пациенти, при 25% от жените, при които диагностицирахме IUGR установихме промени в доплеровите показатели на маточните артерии. Само при 0,5% от жените без IUGR открихме патологични доплерови находки. Разликата между групите е статистически значима  $p < 0,001$ .

По отношение на доплеровите показатели на умбиликалната артерия и връзката с IUGR не установихме връзка на този етап, поради малкият брой случаи за момента.

Отклоненията в доплеровите показатели на маточните артерии са бърз и лесен метод за оценка на утеро-плацентарната циркулация и важен прогностичен фактор за IUGR.

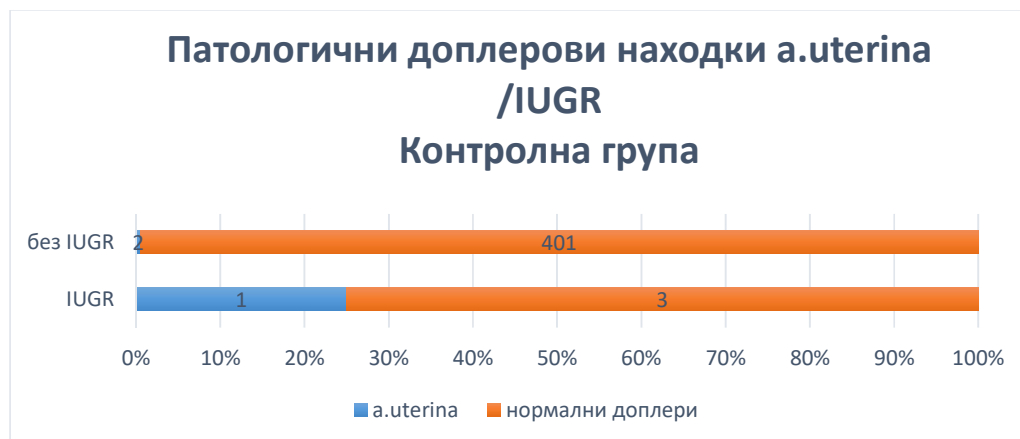
фиг.3,4

Фиг.3 Патологични доплерови находки на a.uterina при бременности с IUGR-работна група





Фиг.4 Патологични доплерови находки на a.uterina при бременности с IUGR-контролна група



Доплеровите показатели-PI и RI над 95-ти перцентил на маточните артерии във втори триместър от бременността се свързват с усложнения на бременността, като прееклампсия, SGA и IUGR. Доплеровите характеристики могат да се използват като полезен метод за идентифициране на високорискови бременности, навременна профилактика и намаляване на перинаталната заболеваемост.

## **I.4.2. Анализ на гестационен диабет като усложнение на бременността при жените след АРТ и след спонтанно забременяване**

Фактори, които увеличават риска за ГД включват-майчината възраст, висок ВМІ, фамилна анамнеза за диабет, съществуваща преди бременността хипертония, тютюнопушене по време на бременността, паритет, стимулация с GnRH-a при АРТ процедурите, за които се знае че причиняват глюкозен интолеранс. Нарушения във функцията на щитовидната жлеза, PCOS, наднорменото тегло могат да затруднят

настъпването на бременност и могат за бъдат рискови фактори за появата на гестационен диабет.

В нашето проучване установихме, че честотата на ГД при пациентките бременни след АРТ е двойно по-висока /при 33 жени-7,9%/, в сравнение със спонтанно забременелите жени /при 14 жени-3,4%/, като разликата има статистическа значимост  $p < 0,006$ . Тези резултати кореспондират с публикуваните до момента за по-голямата честота на ГД при бременните след АРТ. фиг.5

Фиг.5 Разпределение на жените от двете групи, спрямо развитие на ГД

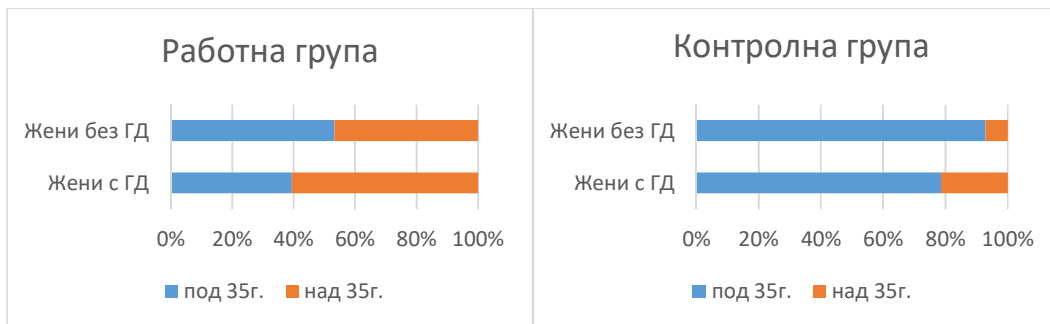


Различни са рисковите фактори, които изследвахме при жените с ГД. Потърсихме дали тази по-висока честота на ГД има връзка с АРТ процедурите или с други характеристики на бременните.

Възрастта е основен фактор, който увеличава риска от ГД. В групата жени след АРТ установихме, че ГД се среща по-често при жените над 35 год.-при 60,6%, в сравнение със спонтанните бременности. При тях установихме по-често ГД при тези, под 35 год.-при 78,6%. Фиг.6, 7

Фиг.6 Разпределение на жените с ГД в работната група, спрямо възрастовият фактор-под и над 35 год.

Фиг.7 Разпределение на жените с ГД в контролната група,спрямо възрастовият фактор-под и над 35 год.

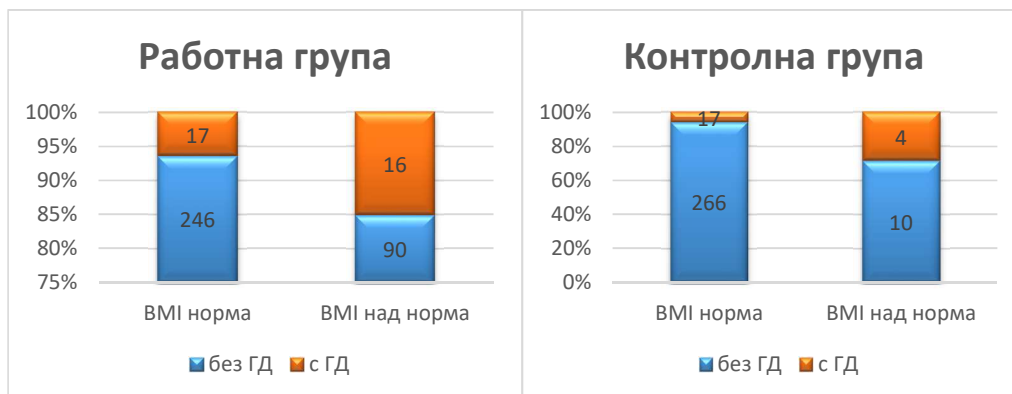


При 106/25,4%/от жените от работната група установихме ВМІ над нормата. При 16/15,1%/ от тях установихме ГД. 263 са жените с нормален ВМІ. При 17/6,5%/от тях установихме ГД. При жените с ВМІ над нормата установихме по-често ГД, в сравнение с тези с ВМІ в норма, при статистически значима разлика между групите  $p < 0,002$ .

В групата спонтанни бременности установихме аналогични резултати. При 83 от жените установихме ВМІ над нормата. При 4/4,8%/от тях установихме ГД. 277 са жените с нормален ВМІ. При 10/3,6%/от тях установихме ГД. При жените с ВМІ над нормата установихме по-често ГД, в сравнение с тези с ВМІ в норма, макар и без статистически значима разлика между групите . фиг.8, 9

Фиг.8 Разпределение на жените от работната група с ГД спрямо ВМІ

Фиг.9 Разпределение на жените от контролната група с ГД спрямо ВМІ



Спрямо показателят паритет при жените след АРТ, честотата на ГД при тези, с анамнеза за паритет е 4%/2 от 50 жени/, а при нулипарите ГД се среща с честота 8,4%/31 от 368/, като не установихме статистически значима разлика между групите. При спонтанните бременности резултатите са следните-при жените с паритет, ГД установихме при 6,3%/6 от 96 жени/, а при нулипарите-2,6%/8 от 311/, но разликата е без статистическа значимост.

ГД може да се свързва и със синдрома на поликистозните яйчници сред пациентите, подложени на АРТ, тъй като инсулинова резистентност е доказана при определена част от тези пациенти. В групата след АРТ, при 69 жени установихме PCOS. От тях при 6/8,7%/ диагностицирахме ГД. При жените без PCOS-349 на брой, ГД установихме при 27/7,7%/ жени.

При спонтанно забременелите жени, при 47 установихме PCOS. От тях при 3/6,4%/ диагностицирахме ГД. При жените без PCOS-359 на брой, ГД установихме при 11/3%/ жени.

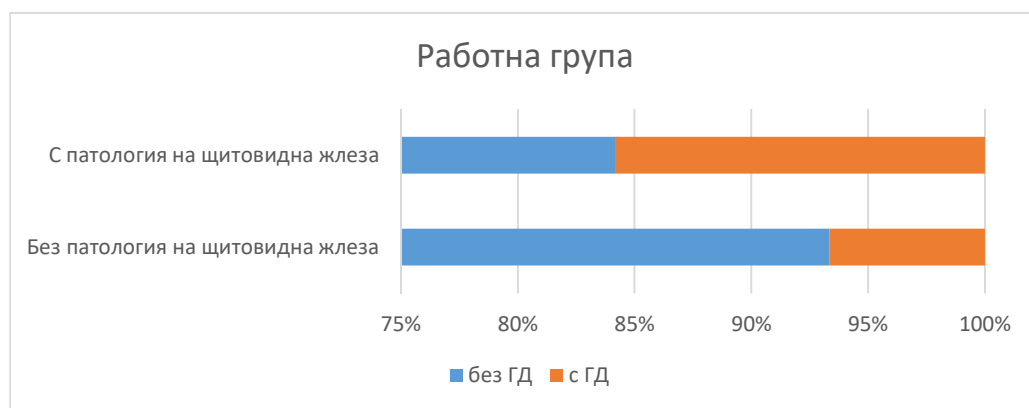
В двете групи изследвани пациентки установихме по-висока честота на ГД при тези, с диагностициран PCOS, макар и разликата да не е статистически значима.

С Fisher's Exact Test потърсихме дали има зависимост между жените с ГД и патология на щитовидната жлеза при пациентите от работната група. При 57 жени от групата след АРТ установихме патология на щитовидната жлеза. От тях при 9/15,7%/

диагностицирахме ГД. При общо 361 жени няма патологични изменения на щитовидната жлеза. При тези жени установихме ГД при 24 от тях/6,6%/.

При жените след АРТ, ГД се среща по-често при тези, при които сме установили патология на щитовидната жлеза, като разликата в честотата на ГД при тези без патология на щитовидната жлеза е статистически значима- $p < 0,03$ . Подобни са описаните връзки на двата процеса и в предходни проучвания. фиг.10

Фиг.10 Честота на патология на щитовидната жлеза при жените след АРТ и ГД



Средното теглото на бебетата при жените с ГД след АРТ е по-високо, в сравнение със спонтанно забременелите жени с ГД /3341.8 гр. спрямо 3175.0 гр./, като разликата има статистическа значимост  $p < 0,035$ . Вероятно разликата се дължи на по-високата честота на ГД в групата.

Повечето анализи съобщават за макрозомия при плода при жени с ГД, както след спонтанна бременност, така и след АРТ. В нашата група след АРТ и ГД, тегло на плода над 4000 гр. установихме при 9,1% от жените с ГД, докато при жените без ГД, макрозомия на плода има само при 1,8%, със статистически значима разлика между групите  $p < 0,009$ . При спонтанните бременности с ГД, макрозомия на плода открихме при 21,4% от жените, в сравнение с тези без ГД и макрозомия, където честотата е 3,1%, като разликата също е статистически значима  $p < 0,001$ .

И при двете групи жени, макрозомия при плода установихме по-често при тези, с диагностициран ГД. Табл.8

Табл.8 Разпределение на жените от двете групи с ГД и с едър плод

Група	Едър плод		ГД		Общо	X <sup>2</sup>	df	p
			Не	Да				
Работна група	Не	N	378	30	408	6,885	1	0,009
		%	98,2%	90,9%	97,6%			
	Да	N	7	3	10			
		%	1,8%	9,1%	2,4%			
	Общо	N	385	33	418			
		%	100,0%	100,0%	100,0%			
Контролна група	Не	N	381	11	392	12,859	1	<0,001
		%	96,9%	78,6%	96,3%			
	Да	N	12	3	15			
		%	3,1%	21,4%	3,7%			
	Общо	N	393	14	407			
		%	100,0%	100,0%	100,0%			

Връзката на ГД и ПЕ е описана в анализа по-долу.

Доказано е, че АРТ е независим рисков фактор за развитието на гестационен диабет. Във връзка с характеристиките на АРТ процедурите получихме следните резултати-ГД се развива при 51,5% от жените с мъжки фактор на стерилитет. При 84,8% от жените с ГД е приложена ICSI методика на оплождане, което кореспондира с високият процент мъжки стерилитет. Не установихме връзка между денят на ЕТ, броят трансферирани ембриони и развитието на ГД.

Гестационния диабет има сериозни и дългосрочни последици както за бебето, така и за майката, включително предразположение към затлъстяване, метаболитен синдром и диабет по-късно в живота. Ранното откриване и интервенция могат значително да подобрят резултатите за жените с това състояние и техните бебета.

### I.4.3. Анализ на преекламписия, като усложнение на бременността при жените след АРТ и след спонтанно забременяване

Преекламписията е главен фактор за майчина, фетална и неонатална заболеваемост и смъртност в световен мащаб. Важно е да бъдат активно търсени, откривани и своевременно профилактирани и лекувани тези жени, които имат висок риск за развитие на ПЕ по време на бременността и по-специално формите на ранна, предтерминна ПЕ.

Не открихме статистически значима разлика между двете изследвани групи- спонтанно забременели жени и бременни след АРТ, по отношение на честотата на ПЕ. Въпреки това обаче, при жените след АРТ установихме повече жени с ПЕ-10,3%, в сравнение със спонтанно забременелите жени с ПЕ-8,8%, което кореспондира с публикуваните до момента резултати. Фиг.11

Фиг.11 Графично изображение на жените с ПЕ в двете групи



Възрастта има важно значение за честотата на хипертензивните състояния по време на бременността. Проучванията показват, че с напредване на възрастта на пациентката се повишава и риска за ПЕ. Средната възраст на всички жени с ПЕ след АРТ е над 35 години /36,4год./, докато при спонтанно забременелите жени с ПЕ, средната възраст е под 35 год

/30,4год./ . Тази разлика между групите, спрямо възрастоият фактор е статистически значима,  $p < 0,001$ . Това кореспондира с получените по-горе резултати за по-високата честота на ПЕ след АРТ. В работната група, жените с ПЕ над 35 год. са повече, в сравнение с тези под 35 год. при статистическа разлика  $p < 0,01$ . При контролната група обаче резултатите са противоположни-жените с ПЕ под 35 год. са 91,7%, в сравнение с тези над 35 год.-само 8,3% при  $p < 0,001$ .

Тези резултати можем да обясним със средната възраст на жените след АРТ и след спонтанно забременяване, която установихме по-горе и с по-високата честота на ПЕ в групата след АРТ. Табл.9

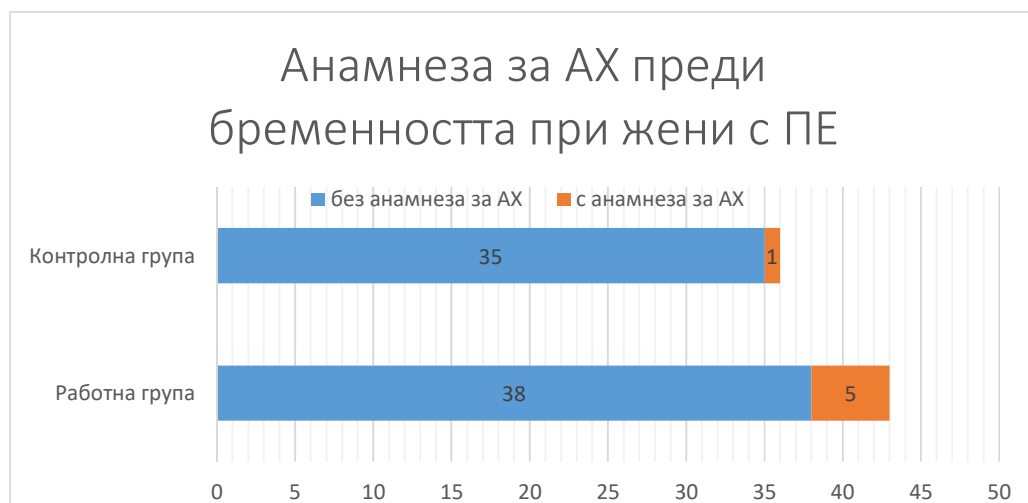
Табл.9 Разпределение на жените с ПЕ от двете групи по възраст

Възраст		Работна група с ПЕ	Контролна група с ПЕ	Общо	p
под 35 г.	N	17	33	50	$<0,001$
	%	39,5%	91,7%	63,3%	
над 35 г.	N	26	3	29	
	%	60,5%	8,3%	36,7%	
Общо	N	43	36	79	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

АХ преди началото на бременността е рисков фактор за развитие на ПЕ при бременните жени. При бременните след АРТ, ПЕ и предхождаща анамнеза за АХ има при 11,6%. В сравнение, при спонтанните бременни ПЕ и анамнеза за АХ има само при 2,8%. Тези резултати кореспондират с по-големият процент ПЕ и по-високата средна възраст в тази група. Фиг.12



Фиг.12 Анамнеза за АХ преди бременността при жените с ПЕ от двете групи



По литературни данни , повишеният ВМІ води до нарастване на риска от развитие на ПЕ. Установихме, че средната стойност на ВМІ при жените с ПЕ и АРТ е над установените норми-26.09, в сравнение със спонтанно забременелите жени с ПЕ-24.61, при които ВМІ е в рамките на установените норми. Разликата между двете групи не е статистически значима,  $p=0,169$ . Резултатът кореспондира с установената по-голямата честота на ПЕ при жените след АРТ.

Спрямо разпределението на жените от двете групи при показателя ВМІ и развитие на ПЕ получихме следните резултати. В групата след АРТ, при жените с наднормено тегло установихме по-висока честота на ПЕ /22,6%/, в сравнение с тези с нормален ВМІ /6,1%/ или ВМІ под нормата /6,1%/, при статистически значима разлика между групите  $p<0,001$ . При спонтанните бременни открихме подобни резултати-по-висока честота на ПЕ при жените с ВМІ над нормата /21,7%/, в сравнение с тези с нормален /5,4%/или ВМІ под нормата /6,4%/ при  $p<0,001$ .

Нашите резултати подкрепят анализите до момента, при които ВМІ се отчита като рисков фактор за развитие на прееклампсия. Табл.10

Поддържането на ВМІ в рамките на установените норми улеснява както забременяването, така и самата бременност и раждането след това.

Табл.10 Разпределение на жените от двете групи спрямо ВМІ и развитие на ПЕ

Група	1-ВМІ в норма 2-ВМІ над норма 3-ВМІ под норма		ПЕ		Общо	X <sup>2</sup>	df	p
			Не	Да				
Работна група	1	N	247	16	263	23,487	2	<0,001
		%	65,9%	37,2%	62,9%			
	2	N	82	24	106			
		%	21,9%	55,8%	25,4%			
	3	N	46	3	49			
		%	12,3%	7,0%	11,7%			
	Общо	N	375	43	418			
	%	100,0%	100,0%	100,0%				
Контролна група	1	N	262	15	277	21,371	2	0,001
		%	70,6%	41,7%	68,1%			
	2	N	65	18	83			
		%	17,5%	50,0%	20,4%			
	3	N	44	3	47			
		%	11,9%	8,3%	11,5%			
	Общо	N	371	36	407			
	%	100,0%	100,0%	100,0%				

Паритетът на жените е описан като рисков фактор за развитието на ПЕ в различни публикации. Нашите резултати са противоположни на описаните и според тях само 7% от жените след АРТ и ПЕ са имали предишна бременност, а останалите 93% от жените с ПЕ са нулипари.

При контролната група, 27,8% от жените с ПЕ имат анамнеза за паритет, а 72,2% от тези с ПЕ са бременни за първи път. Резултатите вероятно са свързани с общите характеристики на жените в групата след АРТ, дискутирани по-горе.

Изчислихме и сравнихме средните стойности на биохимичните показатели от първи триместър скрининг тест-РАРР-А и fb-hCG, при жените с ПЕ в изследваните групи. Потърсихме дали съществува връзка между ниските стойности на биохимичните показатели и развитието на ПЕ при жените след АРТ, както е при много проучвания до момента. Табл.11

Табл.11 Биохимични показатели в двете групи жени с ПЕ

Показател	Група	N	Mean	Median	Std. Deviation	Min.	Max.	p
РАРР-А	Работна група	43	1,16	1,00	0,69	0,00	4,00	0,449
	Контролна група	36	1,08	1,00	0,65	0,00	3,00	
fbhCG	Работна група	43	0,93	1,00	0,67	0,00	3,00	0,917
	Контролна група	36	1,06	1,00	0,58	0,00	2,00	

Противоположно на публикуваните до момента резултати, които свързват ниските стойности на РАРР-А под 1 МоМ с различни усложнения на бременността и респективно с ПЕ, стойностите на РАРР-А са над 1 МоМ-средно 1.16 МоМ. При контролната група жени с ПЕ, установените от нас средна стойност на РАРР-А е също над 1-1.08 МоМ.

Другият биохимичен показател f-bhCG също е със стойности близка до 1 МоМ при жените с ПЕ. Не установихме статистически значима разлика в стойностите на показателите при контролната и работната група жени.

При жените с ПЕ след АРТ диагностицирахме повече жени с патология на щитовидната жлеза /10 жени-23,3%/, в сравнение със спонтанните бременности с ПЕ /1жена-2,8%/ при статистически значима разлика  $p < 0,010$ . В анализа по-горе установихме по-голяма честота на патологични изменения на щитовидната жлеза, общо при жените след АРТ.

Честотата на хоспитализация при жените с ПЕ след АРТ също е по-висока /21 жени-48,8%/, в сравнение със спонтанно забременелите жени и ПЕ/ 5 жени-13,9%/, като разликата също е статистически значима- $p < 0,002$ .

Установихме по-голяма честота на патологичните доплерови находки на маточните артерии в трети триместър от бременността при жените след АРТ и ПЕ /14%/, докато патологични находки без развитие на ПЕ намерихме само при 2,4% от жените, при статистически значима разлика  $p < 0,001$ . От посочените резултати става ясно, че при 40%/6 жени от 15/от жените с патологични доплерови находки на маточните артерии се установява ПЕ, като съпътстващо усложнение на бременността.

В контролната група обаче резултатите са различни-при нито една жена с ПЕ не установиме промени в доплеровите индекси на маточните артерии.

При умбиликалните съдове, в групата след АРТ, при жените с ПЕ по-често установихме патологични доплерови находки на умбиликалната артерия /при 2,3%/, в сравнение с жените без ПЕ / при 0,5%/. При контролната група промените са аналогични-при 2,8% има установени патологични доплерови находки при жените с ПЕ, а при тези без ПЕ има установени промени при 0,3%.

По-често при жените с ПЕ установяваме промени в кръвотока на маточните артерии, както показват и повечето проучвания до момента. Бихме могли да използваме патологичните доплерови находки като предикторни показатели за жени в риск за развитие на ПЕ. Табл.12

Табл.12 Изменения на доплеровите показатели при жените от двете групи с ПЕ

Група	0-Без изменения 1-a.uterina 2- a.umbilicalis		ПЕ		Общо	X <sup>2</sup>	df	p
			Не	Да				
Работна група	0	N	364	36	400	16,794	2	<0,001
		%	97,1%	83,7%	95,7%			
	1	N	9	6	15			
		%	2,4%	14,0%	3,6%			
	2	N	2	1	3			
		%	,5%	2,3%	,7%			
	Общо	N	375	43	418			
	%	100,0%	100,0%	100,0%				
Контролна група	0	N	367	35	402	4,502	2	0,105
		%	98,9%	97,2%	98,8%			
	1	N	3	0	3			
		%	,8%	0,0%	,7%			
	2	N	1	1	2			
		%	,3%	2,8%	,5%			
	Общо	N	371	36	407			
	%	100,0%	100,0%	100,0%				

Повечето проучвания, свързани с по-ниското тегло на новороденото при жените след АРТ показват, че основните причини за това са свързани с характеристиките на пациентките от тази група и усложненията на самата бременност-ПЕ, IUGR.

По отношение на теглото на новородените при жените с ПЕ след АРТ открихме, че то е по-ниско-3167,9гр., в сравнение с жените без ПЕ от същата група-3190 гр. Разликата обаче е малка и не е статистически значима. При спонтанните бременни с ПЕ, теглото на

новородените е 3394,7гр., което е по-голямо от тези жени с ПЕ след АРТ-3167гр., като разликата тук има статистическа значимост-  $p < 0,39$ .

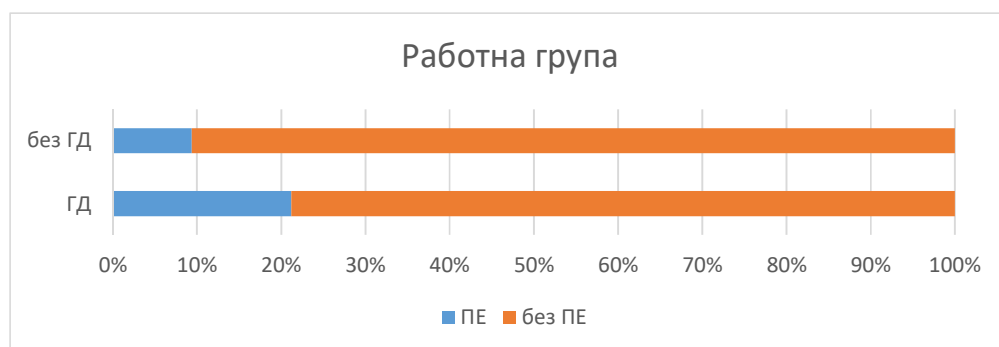
Вероятно по-голямата честота на усложнения на бременността след АРТ и характеристиките на жените в тази група имат значение за по-ниското тегло при раждане при тях.

Проучвания показват, че ГД сам по себе си е независим рисков фактор за ПЕ. Предполага се, че резистентността към инсулин също допринася за патофизиологията на прееклампсията и високата честота на прееклампсия при жени с предшестващ диабет.

При 21,2% от жените след АРТ, които са с ГД, се развива ПЕ /при 7 от 33/, докато при по-малък процент 9,4% от жените без ГД , развиват ПЕ /36 от 385/. Разликата между групите е статистически значима  $p < 0,031$ .

При контролната група резултатите са следните-при бременните с ГД /14 на брой/, ПЕ се установява при 21,4%/при 3 от 14/. При жените без ГД /393/, ПЕ диагностицирахме при 8,4%/33 от 393/. При тези бременни честотата на ПЕ също е по-висока при жените с ГД, но без статистическа разлика между групите.Фиг.13,14

*Фиг.13 Връзка между ПЕ и ГД при жените от работната група*



Фиг.14 Връзка между ПЕ и ГД при жените от контролната група



Проверихме дали характеристиките на АРТ процедурите имат връзка с развитието на ПЕ.

Не открихме разлика при жените с ПЕ по отношение на вида на АРТ процедурата която е използвана, вида на ЕТ-свеж или размразен, използваните допълнителни техники, дебелина на маточната лигавица в деня на ЕТ, деня на ЕТ и броят трансферираните ембриони.

## **II. Анализ на резултатите от неуспешно завършилите бременности при жени след АРТ и след спонтанно забременяване**

Спонтанните аборти са най-честата причина за неуспешен изход от дадена бременност. Честотата на спонтанни аборти след спонтанна бременност е между 10 и 15% от всички клинични бременности. Проучвания от много центрове за асистирана репродукция показват висока честота на спонтанни аборти при жени, бременни след АРТ-от 18 до 30%, според различни източници.

В проучването са включени само едноплодни бременности, за които имаме точни и пълни данни за протичането и изхода от бременността-общо 402 жени. Разделихме пациентите на две групи. В работната група-бременни след АРТ, при които бременността не е завършила успешно включихме 192 жени /от всички 402 жени /, а групата-спонтанно

забременели жени, при които бременността не е завършила успешно-210 жени /от всички 402 жени/. От всички 192 жени, забременели след АРТ в работната група, бременността е настъпила след FrET при 27 от тях-т.е при 14,1%.

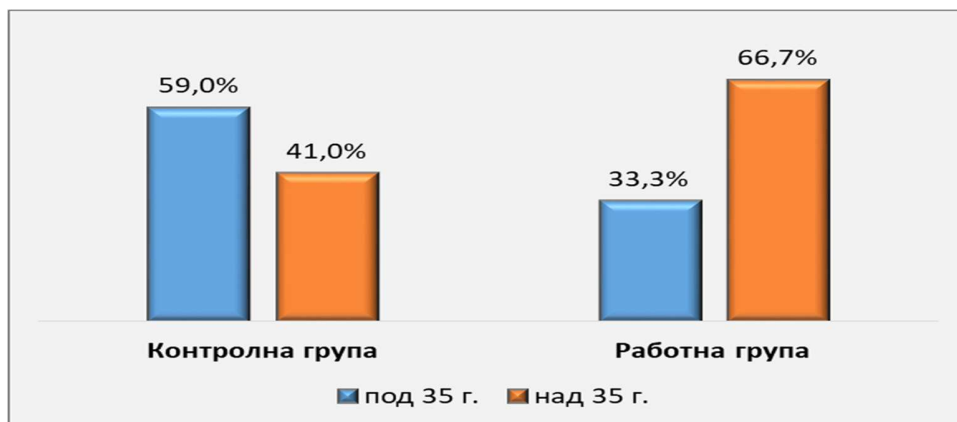
## **II.1. Анализ на различни рискови фактори при неуспешно завършилите бременности след АРТ и след спонтанно забременяване**

Възростовият фактор е главен, при протичането и изхода от една бременност, както при естественото зачеване, така и след АРТ. Напредналата майчина възраст е значим рисков фактор за спонтанен аборт, независимо от броя на предишните спонтанни аборти или паритет. Негативният ефект от майчината репродуктивна възраст е бил постоянно докладван и изследван в предишни проучвания. Този ефект се дължи отчасти на намаленият брой добити яйцеклетки, намаляване на качеството на яйцеклетките и репродуктивна недостатъчност на яйчниците. Някои проучвания показват, че с намаляването на броя антрални фоликули се повишава вероятността за анеуплоидии.

Средната възраст при жените с неуспешни бременности след АРТ е 36,3 год. , докато при контролната група-спонтанно забременелите, средната възраст е 32,7 год. Установи се статистически значима разлика във възрастта между двете групи  $p \leq 0,001$ . Установихме и статистически значима разлика спрямо разделението по възраст в групите под и над 35 год., а именно-при жените след АРТ, жените над 35 год. са над 66,7%, докато спонтанно забременелите жени в тази възрастова група са 41%. Фиг.15



Фиг.15 Разпределение по възраст на жените в групите с неуспешно завършила бременност



Установената разлика спрямо възрастта и броя на жените в отделните групи е свързана с характеристиката на пациентите, които са включени в проучването-след АРТ се касае за по-възрастни жени като цяло. Логично е неуспешно завършилите бременности да са повече при тези жени след АРТ, които са над 35 години. След тази възраст се очаква да се добиват яйцеклетки с по-лошо качество, което може да окаже влияние върху развитието на бременността. По-възрастните жени имат повече придружаващи заболявания, като патология на щитовидната жлеза, артериална хипертония, диабет, които също могат да са причина за неуспешното развитие на бременността. Честотата на хромозомните аномалии нараства над 35 години, следователно феталните аномалии също могат да водят до загуба на плода или прекъсване на бременността по медицински показания в различни срокове. При спонтанно забременелите жени с неуспешно завършили бременности, преобладават жените под 35 години. При тези жени главните фактори за неуспешната бременност вероятно не са свързани с възрастта. Значение има анамнезата за спонтанен аборт при предишна бременност, генетична предразположеност към венозни тромбози, патология на щитовидната жлеза и други фактори .

Използвахме класификацията на ВМІ за оценка на теглото на жените, при които бременностите са завършили неуспешно. Опитахме се да установим дали има разлика между начина на забременяване и ВМІ при двете групи-след АРТ и след спонтанна бременност. Средната стойност на ВМІ в работната група-жени след АРТ е 22,75-т. е в рамките на нормата, а при контролната-спонтанно забременели е 22,63-също в рамките на нормата. Не установихме статистически значима разлика между двете групи.

Повишената секреция на LH и затлъстяването при PCOS допринася за връзката със спонтанните аборти. Високите нива на инсулин също имат значение, тъй като проучванията показват, че метформина има положителен ефект върху намаляването на процента на спонтанните аборти при жените с PCOS. Резултатите от редица проучвания потвърждават нашия анализ, според който при жените с неуспешни бременности след АРТ, PCOS се установява по-често-при 15,6%, в сравнение със спонтанно забременелите жени с неуспешни бременности, при които PCOS е с честота 8,1%. Тези разлики имат статистическа значимост  $p < 0,019$

По-голямата честота на PCOS при жените след АРТ и неуспешно завършили бременности кореспондират с общата характеристика на жените в работната група, дискутирана по-горе. Табл.13

Табл.13 Честота на PCOS при жените с неуспешни бременности в двете групи

PCOS		Контролна група	Работна група	Общо	X <sup>2</sup>	df	P
Не	N	193	162	355	5,510	1	0,019
	%	91,9%	84,4%	88,3%			
Да	N	17	30	47			
	%	8,1%	15,6%	11,7%			
Общо	N	210	192	402			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Промените в ендокринния статус вероятно са една от причините за неуспешно завършване на бременността, особено в ранните етапи на бременността. Проучихме каква е честотата на патологията на щитовидната жлеза сред жените в двете изследвани групи.

По-голям е броят на жените с патология на щитовидната жлеза в групата неуспешно завършили бременности след АРТ /13%, в сравнение със спонтанно забременелите жени /6,2%, като разликата има статистическа значимост  $p < 0,019$ . Тази разлика вероятно се дължи на факта, че жените подложени на АРТ процедури се изследват по-често за наличие на ендокринологични проблеми. От друга страна в групата след АРТ преобладават жени над 35 години, следователно вероятността да имат придружаващи заболявания, включително патология на щитовидната жлеза е по-голяма. Табл.14,фиг.16

Фиг.16 Патология на щит. жлеза при жените с неуспешно завършили бременности

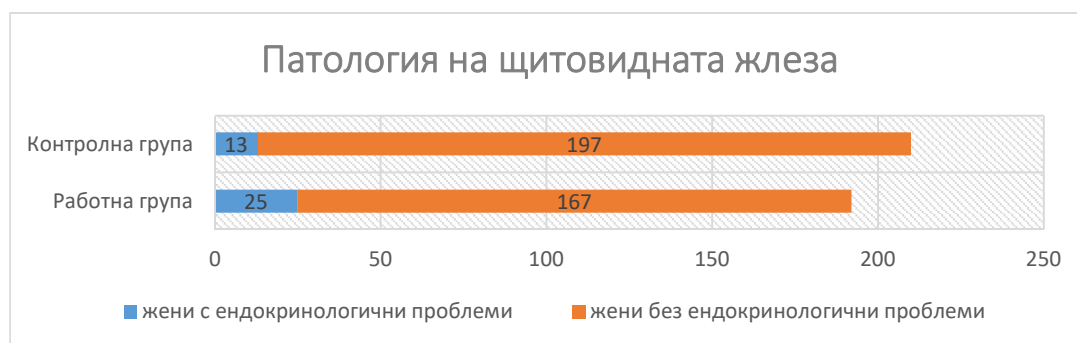


Табл.14 Патология на щитовидната жлеза при жените с неуспешно завършили бременности в двете групи

Патология на щитовидната жлеза		Контролна група	Работна група	Общо	X <sup>2</sup>	df	p
Не	N	197	167	364	5,460	1	0,019
	%	93,8%	87,0%	90,5%			
Да	N	13	25	38			
	%	6,2%	13,0%	9,5%			
Общо	N	210	192	402			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

При бременните след АРТ, при които бременността е приключила неуспешно, при 7.8% има данни за ендометриоза, доказана хистологично. В контролната група открихме по-малък процент-1,9%. Разликата между двете групи има статистическа значимост при  $p < 0,005$ .

Жените, които се лекуват за стерилитет се подлагат често на диагностична лапароскопия с цел оценка на маточното тяло, тръбите и яйчниците. Логично е по-често да се откриват ендометриозни огнища, които да се доказват хистологично след това. Табл.15

Табл.15 Честота на ендометриоза при жените с неуспешни бременности при двете групи

Endometriosis		Контролна група	Работна група	Общо	X <sup>2</sup>	df	p
Не	N	206	177	383	7,770	1	0,005
	%	98,1%	92,2%	95,3%			
Да	N	4	15	19			
	%	1,9%	7,8%	4,7%			
Общо	N	210	192	402			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Рискът от спонтанен аборт през настояща бременност нараства след всяка загубена бременност и достига приблизително 40% след 3 спонтанни аборта. Резултатите в нашето проучване обаче показват почти еднакъв процент на жените с анамнеза за предходна неуспешна бременност и при двете групи жени-20,3% след АРТ и 21,9% след спонтанно забременяване.

Проучихме колко от жените в двете групи са носители на гени, предразполагащи към венозни тромбози или спонтанни аборти. В групата след АРТ-при 29,7% имаме данни за такава предразположеност, докато при спонтанните бременности установеният процент е по-нисък-15,2%. Разликата между двете групи има статистическа значимост- $p < 0,001$ . Жените след АРТ се изследват за генетична предразположеност към венозни тромбози или спонтанни аборти по-често-преди началото на АРТ процедурата, при установяване на бременността или при неуспешно завършена бременност. Спонтанно забременелите жени провеждат тези специфични изследвания основно след като са имали вече неуспешно завършила бременност. Табл.18, фиг.17, 18

Табл.18 Предразположеност към венозни тромбози при жените с неуспешни бременности в двете групи

Тромбофилии		Контролна група	Работна група	Общо	X <sup>2</sup>	df	P
Не	N	178	135	313	12,140	1	<0,001
	%	84,8%	70,3%	77,9%			
Да	N	32	57	89			
	%	15,2%	29,7%	22,1%			
Общо	N	210	192	402			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Фиг.17,18 Предразположеност към венозни тромбози при жените с неуспешни бременности в двете групи



Разгледахме жените, при които има прием на медикаменти-ацетил салицилова киселина и/или нискомолекулярен хепаринов препарат /НМХП/ в различни дози, с профилактична или с лечебна цел, при наличие на съответните индикации. При 65,6% от жените след АРТ има данни за проведено лечение-самостоятелно само на единия или на другия препарат или в комбинация от двата. При спонтанно забременелите жени само при 11,4 е проведено такова лечение или профилактика, при статистически значима разлика между групите  $p < 0,001$ .

Често при бременности, постигнати чрез АРТ, профилактираме жените с НМХП и/или с ацетил салицилова киселина в различни дози, тъй като е доказано, че тези препарати

подобряват имплантацията на ембриона, подобряват кръвотока в плацентарните и в маточните съдове и намаляват риска за развитие на прееклампсия по време на бременността.

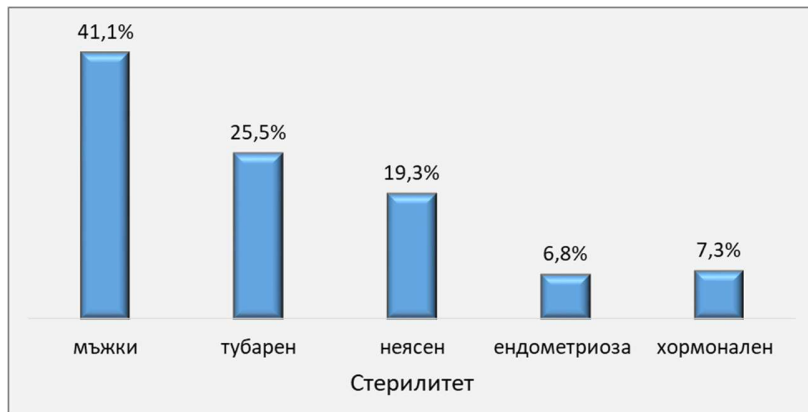
## **II.2. Анализ на типа на стерилитета, параметрите и използваните техники при КОХ, при жените след АРТ и неуспешно завършила бременност**

При жените след АРТ разгледахме детайлно параметрите, които са включени в самата процедура за да установим дали има връзка между изхода от бременността и АРТ.

При контролирана овариална хиперстимулация се добиват голям брой яйцеклетки и в тази връзка серумната концентрация на естрадиол (E2) се повишава, излагайки ендометриума на супрафизиологични нива на E2. Неблагоприятните ефекти на супрафизиологичния E2 могат да включват промени както в ендометриалната възприемчивост, така и в качеството на ембриона. Също така е доказано , че повишените нива на E2 могат да увеличат процента на спонтанен аборт при жени, подложени на IVF/ICSI. Доказано е, че ранните аборти са свързани с по-късна от нормалната имплантация.

При бременностите след АРТ , които не са завършили успешно преобладава мъжкият тип стерилитет-41,1%, следван от тубарен стерилитет-25,5% и тези с неясен стерилитет-19,3%. Тези резултати корелират и с параметрите на спермограмата при пациентите. Над 65% от тях имат промени в спермограмата от типа-asthenozoospermia. Фиг.19

Фиг.19 Разпределение на типа на стерилитет при жените след АРТ и неуспешно завършили бременности



При над 40% от жените е направен ЕТ на ден 3 и 5-ти, при среден брой трансферирани ембриони-2,4. Табл.19

Табл.19 Ден на ЕТ при жените с неуспешно завършила бременност

Ден на ембриотрансфер	N	%
2	13	6,8
3	80	41,7
4	18	9,4
5	81	42,2
Общо	192	100,0

ICSI/IMSI е използваната техника при 71,3% от жените, като този процент е свързан и с честотата на мъжки фактор в групата. Табл.20

Табл.20 Използвани АРТ техники при жените с неуспешно завършила бременност

Използвана техника	N	%
ICSI / IMSI	137	71,3
IVF	23	12,0
IVF/ ICSI	32	16,7
Total	192	100,0

Средната дебелина на маточната лигавица в деня на ЕТ е 11,48мм., следователно трансферите са направени при добра дебелина на ендометриума, което предполага добро субендометриално кръвоснабдяване и нормално развитие на плацентацията след това.

В групата неуспешно завършили бременности след АРТ не установихме показател, свързан със самата овариална хиперстимулация или трансфер, който би могъл да има негативно влияние върху развитието на бременността.

### **II.3. Анализ на честотата на хромозомни и структурни аномалии, при жените след АРТ и след спонтанно забременяване, при които бременността не е завършила успешно**

Напредналата майчина възраст при жените след АРТ се асоциира с понижаване на броя и качеството на добитите яйцеклетки след контролирана овариална хиперстимулация. Има ясни доказателства, че риска за спонтанен аборт се асоциира с възрастта на яйцеклетката, а не с възрастта на маточното тяло, като и че честотата на анеуплоидии при човешките яйцеклетки нараства с възрастта-нараства при жени след 35 години и още повече при тези над 40 години. Хромозомните аномалии заемат повече от 50% от причините за спонтанни аборти в първи триместър от бременността. Наличието на мозаицизъм, структурни аномалии, генни дефекти са отговорни за малък процент от абортите. Колкото по-ранен е срокът на абортът, толкова честотата на цитогенетични дефекти е по-висок.

Тризомии 13, 15, 16, 18 и 21 са най-честите автозомни тризомии и причини за фетална загуба в първия триместър на бременността. Благодарение на напредъка на феталната медицина лесно могат да се разпознаят бременностите, които имат ултразвукови маркери за хромозомни аномалии на плода още в ранен гестационен срок-около 11-12 г.с. Ултразвуковите изменения, специфични за бройните хромозомни аномалии се установяват от опитни ехографисти, при необходимост се доказват с различни диагностични тестове и



съответно бременностите се прекъсват още в ранен срок, с възможно най-малко усложнения за бременната жена.

Малко от докладите са изследвали резултатите от бременността след АРТ, а резултатите от тях са неубедителни по отношение на риска от спонтанен аборт и анеуплоидия. Интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди (ICSI) се свързва с повишена честота на анеуплоидии, *de novo* възникнали мутации и свързани с половите хромозоми аберации. Допълнителният риск за хромозомни аномалии при деца, заченати чрез ICSI, е приблизително 1% над изходното ниво, което е малко, но не пренебрежимо. Освен това, някои проучвания установяват, че големите вродени малформации са по-чести при потомството на ICSI процедури. Резултатите все още са противоречиви.

Проучихме колко от абортивните материали в изследваните групи са подложени на специфично генетично изследване за най-честите хромозомни аномалии при плода. Само 106 от общо 403 абортивните материали са изследвани за най-честите бройни хромозомни аномалии. От тях 63 са от жените след спонтанна бременност и 43 са от жените, след АРТ. фиг.20

Фиг.20 Честота на провеждане на генетично изследване на абортивен материал при жените в двете групи

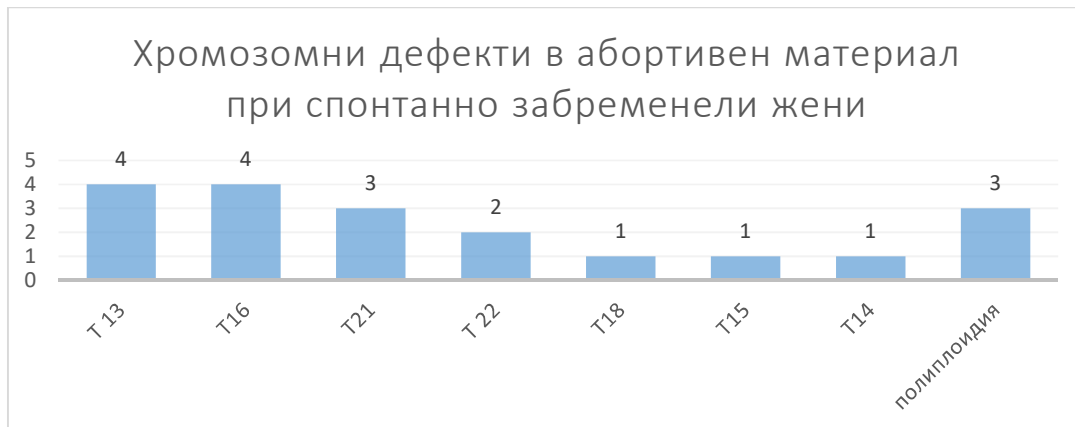


В групата на спонтанно забременелите жени, при 9% има данни за хромозомни аномалии в изследваният абортивен материал, а при жените след АРТ-при 4,7%. Няма статистически значима разлика в броят на откритите хромозомни дефекти в двете групи.

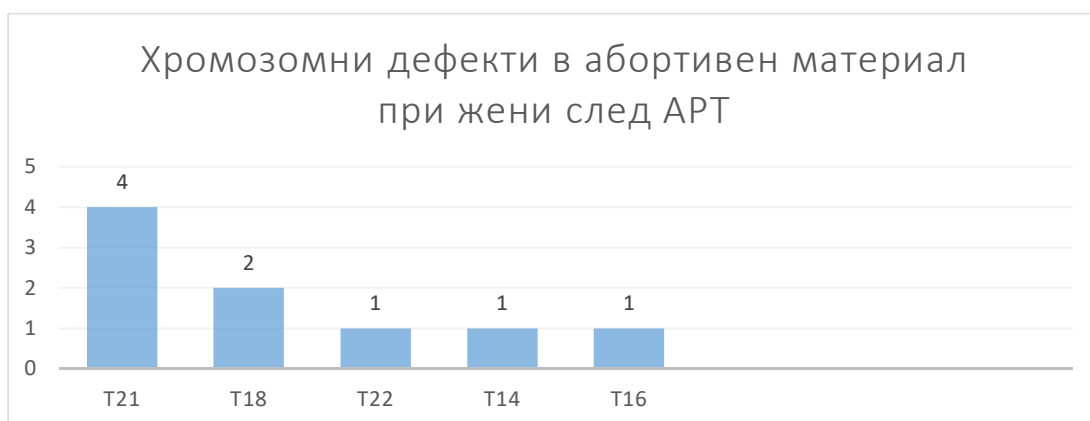
Спрямо възрастовият фактор, в групата жени след АРТ, по-често установихме хромозомен дефект в абортивния материал при жените над 35 год.-при 88,9%. При спонтанните бременности при 73,7% жени, при които сме открили хромозомен дефект в абортивния материал, възрастта е над 35 години. Получените резултати подкрепят публикуваните до момента резултати, според които честотата на хромозомните заболявания нараства с напредване на възрастта на жената , особено при възраст над 35 год.

фиг.21, 22

Фиг.21 Установени хромозомни дефекти в абортивен материал при спонтанни бременни



Фиг.22 Установени хромозомни дефекти в абортивен материал при жени след АРТ

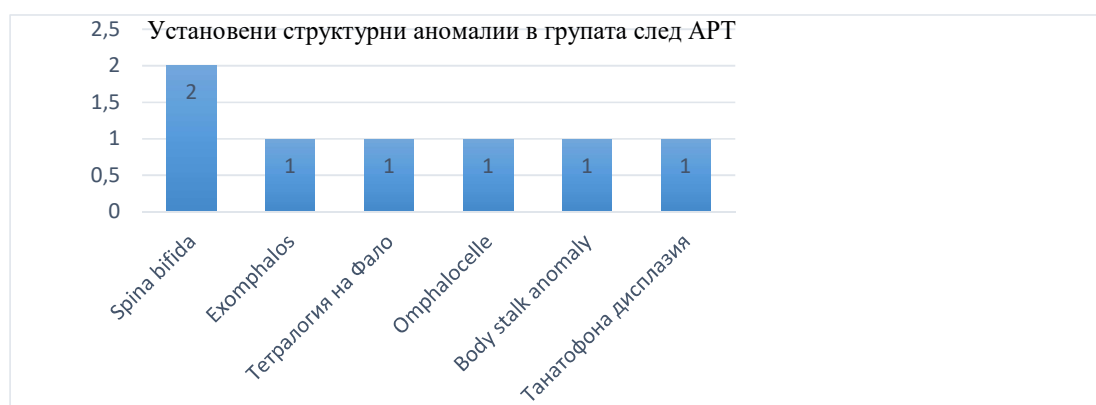


В рутинната практика лекарите рядко изследват генетично абортивния материал, особено ако това е първи случай на неуспешна бременност за дадена пациентка. Нашите данни също показват, че едва 26,4% от всички абортивни материали, са изпратени за генетичен анализ. Обикновено специализирани изследвания се правят ако се касае за повтарящи се спонтанни аборти, носителство на балансирана транслокация при един от партньорите или родено дете с генетичен дефект.

Според литературни данни, хромозомни аномалии се откриват при около 60% от случаите на спонтанни аборти. От нашето изследване установихме много малък процент генетични дефекти след неуспешно завършилите бременности-4,7% при тези след АРТ и 9% при тези след спонтанна бременност. Необходими са повече случаи, които да се разгледат, за да се провери дали този процент остава така нисък и кои са факторите, които имат значение.

Изследвахме колко и какви са структурните аномалии, открити при двете изследвани групи неуспешно завършили бременности. Установихме 3,6% структурни дефекти при неуспешните бременности след АРТ и 3,8% честота на структурните дефекти в групата спонтанно забременели жени. Не се установи статистическа разлика между честотата в двете групи  $p=0,931$ . Откритите структурни аномалии са показани на таблицата по-долу. Фиг.25, 26

Фиг.25 Установени структурни аномалии в групата след АРТ



Фиг.26 Установени структурни аномалии в групата спонтанно забременели жени



При 42,8% от жените след АРТ, при които е открита структурна аномалия при плода, възрастта е над 35 години. При спонтанните бременности-при 50% възрастта е над 35 години. Не открихме съществена разлика в честотата на откритите структурни аномалии, спрямо възрастта на изследваните пациенти в двете групи. Групата с аномалиите е хетерогенна и не открихме такава, която превалява като честота. Вероятно броят случаи е малък за момента за да се направят категорични заключения.

Бременните на възраст над 35 години трябва да се проследяват стриктно във всеки триместър от бременността, задължително да се подлагат на първи триместър скрининг за хромозомни аномалии на плода, при необходимост да се подлагат и на инвазивни методи за изследване на хромозомния набор на плода-амниоцентеза или хорион биопсия или на неинвазивни методи, като изследване на фетална ДНК в майчината кръв, за да може да се определи дали плода е генетично здрав или не. Много информативно е изследването на абортивния материал от всяка неуспешно завършила бременност. Резултатът от изследването ще ни даде важна информация при планирането и проследяването на последващите бременности при дадената пациентка.

### **III. Анализ на резултатите от извънматочните бременности, при жени след АРТ и след спонтанно забременяване**

Наличието на извънматочна бременност диагностицирахме чрез трансвагинална ултразвукова ехография и наличието на ектопичен гестационен сак извън маточната кухина, серийно проследяване на bhCG, клинични и лабораторни данни за хемоперитонеум, лапароскопия или хистологично доказана извънматочна бременност.

Групите, с които работихме са следните-работна група-ИБ след АРТ-41 жени и контролна група-ИБ след спонтанно забременяване-42 жени. Общият брой жени в двете групи с ИБ е 83.

В работната група-бременни след АРТ установихме, че общият процент ИБ е 2,4% /41 от 1712 клинични бременности /. След размразен ЕТ, честотата на ИБ е 2,9%/при 10 от 341 клинични бременности/, а след свеж ЕТ е 2,3%-31 от 1371 клинични бременности. Получените резултати за съвпадат с публикуваните до момента данни за честотата на извънматочна бременност след асистирати репродуктивни методи.

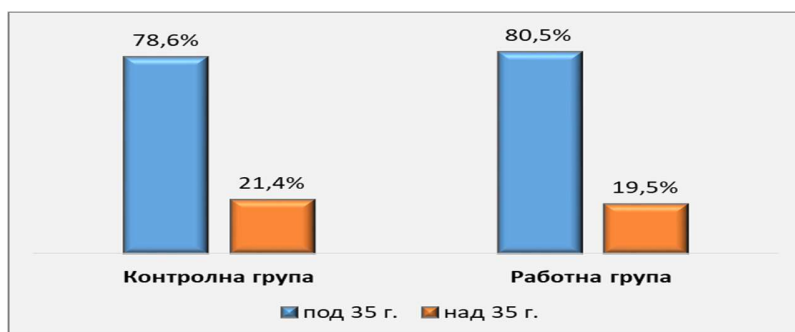
#### **III.1. Анализ на рисковите фактори при жените с ИБ след АРТ и след спонтанно забременяване**

Много проучвания показват повишен риск от ИБ с напредване на възрастта, особено при възраст над 35 години. Основна причина, която се описва е промяната на функцията на маточните тръби, в следствие на прогресивната загуба на активността на ресничестият епител в тръбите, намаляването на мотилитета и забавянето на транспорта на яйцеклетката.

Средната възраст на всички жени с ИБ е под 35 год.-средно 31 год. и при двете групи /31,4 год. при контролната група жени и 31,4 год.-при жените след АРТ

Разпределението по възраст над 35 и под 35 год.показва следните резултати-и при двете групи жени с ИБ процентът жени под 35 години преобладава над този над 35 години, за разлика от повечето проучвания до момента-ИБ в нашето проучване се среща по-често при жени под 35 год.възраст. фиг. 27

Фиг.27 Графично разпределение по възраст на жените с ИБ от двете групи



Висок ВМІ е рисков фактор за редица усложнения по време на бременността. Използвахме класификацията на ВМІ за оценка на теглото на жените с ИБ. При жените след АРТ и ИБ установихме по-високи стойности на ВМІ-24,07, в сравнение със спонтанните бременности и ИБ -21,64, със статистически значима разлика  $p < 0,020$ . Въпреки резултатите, средните изчислени стойности на ВМІ са в установените норми и немогат да се дискутират като рискови фактори в нашето проучване.

Доказано е, че ендометриозата е рисков фактор за извънматочна бременност. Ендометриозата се свързва с нарушаване на пропускливостта на маточните тръби, нарушено транспортиране на бластоцистите в маточната кухина и абнормна функция на тръбите и хроничен възпалителен процес.

При жените след АРТ и ИБ установихме ендометриоза при 7,3%/3 от 41/, в сравнение със спонтанните бременности, при които процентът е по-малък-4,8%/2 от 42/. Жените, които се подлагат на АРТ се изследват за ендометриоза по-често от тези, които забременяват спонтанно. Това е вероятната причина честотата на диагностицираната ендометриоза да е по-голяма.

Преишна тубарна бременност е главен рисков фактор за следваща такава бременност. Вероятно причините са свързани с оперативните интервенции, които се

провеждат за лечение, с хроничното възпаление на маточните тръби и с тазово-възпалителната болест.

За разлика от предходни проучвания ,според нашият анализ при общо 10,8% от всички жени има данни за предишна ИБ (при по-голям процент-14,3%/6 от 42/ след спонтанно забременяване и при по-малък-7,3%/3 от 41/ след АРТ).

PCOS се свързва с хиперфизиологично ниво на естрадиол, при жени след КОХ и следователно е възможна причина за развитие на извънматочна бременност.

Установихме PCOS при 9,5%/4 от 42/от жените от контролната група и изначително по-голям процент-39%/16 от 41/ след АРТ. При жените след АРТ броят на жените с ИБ и PCOS е статистически по-голям, в сравнение с тези след спонтанно забременяване и PCOS при  $p < 0,002$ . Данните кореспондират с публикуваните по-горе, при които доказахме по-голяма честота на PCOS при жени след АРТ. Получените резултати за честотата на PCOS и ИБ корелират и с възрастта на жените, включени в изследваната група-79,5% са на възраст под 35 год.

Проучванията показват, че адхезии се образуват при 55-100% от жените след оперативна тазова хирургия, независимо дали е отворена или лапароскопска.

Проучихме колко от жените в двете групи-след спонтанна бременност и след АРТ са имали оперативни интервенции в малкия таз, за да потърсим връзка с развитието на ИБ. При 31,3% от жените в двете групи имаме данни за прекарана оперативна интервенция в малкия таз. Процентът е идентичен и при двете групи-31%/13 от 42/ при контролната група и 31,7%/13 от 41/ при работната група.

През последните 40 години, честотата на ИБ се увеличава, с нарастването на сексуално-трансмисивните инфекции и асоциираните тях възпалителни изменения на маточните тръби. Инфекцията с хламидия трахоматис е най-широко разпространената сексуално-преносима болест. Имунният отговор към тази инфекция може да доведе до обтурация на маточните тръби, ИБ и инфертилитет. Връзката между хламидиалната инфекция и ИБ се установява най-често при млади жени-под 35 год.

Проверихме каква е честотата на жените с ИБ, при които има хистологични данни за възпалителни процеси на маточните тръби след проведеното хирургично лечение. При двете групи, честотата на възпалителните изменения на маточните тръби е висок-след ART има данни за възпалителни процеси при 68,3%/28 от 41/ от жените, а при спонтанните бременни 64,3%/27 от 42/.

Вагиналните инфекции трябва да се изследват активно при всички бременни и особено при жени, които ще се подлагат на ART, още преди началото на процедурата. Специфични причинители като *Chlamydia trachomatis* трябва да се търсят в цервикалния секрет и да се лекуват при позитивен тест.

## **III.2. Анализ на параметрите от ART процедурите и вероятната връзка с ИБ**

В миналото се е считало, че ИБ често съпътства ART процедурите, но подобренията в IVF/ICSI техниките правят процесите по-близки до естествената концепция-намалява се броят на трансферираните ембриони , избягва се дълбокият ET на фундуса на матката. В последните десетилетия се наблюдава тенденция към трансфер на по-малко ембриони, както и удълженото култивиране на ембрионите, по-лека овариална стимулация и подобрени асистирани технологии.

Спрямо данните от ART процедурите, при жените с ИБ получихме следните обобщени резултати: спрямо типа на стерилитета, преобладават двойките с мъжки фактор на стерилитет-39%, което кореспондира с резултатите от спермограмите-отклонения в показателите при 78% от мъжете. Следва по честота тубарен фактор на стерилитета при 26,8% от жените, което обяснява честотата на оперативни интервенции в малкия таз и данните за висок процент хронични възпалителни процеси в маточните тръби, които описахме в резултатите по-горе. Фиг.28



Фиг.28 Разпределение на жените с ИБ спрямо типа на стерилитет



Доказано е, че рискът от извънматочна бременност при ин витро оплождане е висок, когато качеството на ембрионите е лошо.

Проучванията показват намалена контрактилност на матката в лутеалната фаза, следователно се предполага, че честотата на ектопичната бременност трябва да бъде пониска при ЕТ на 5-ти ден. Предполага се също, че по-големият размер на бластоциста може да намали шансовете ембриона да мигрира към фалопиевата тръба.

Най-често ЕТ в нашата изследвана група е осъществен на ден 3-ти или 5-ти съответно при 43,9% и 43,9%. Следователно процентът ИБ при ден 3-ти и 5-ти е еднакъв в нашата група жени, противно на публикуваните до момента данни от други анализи.

Трансфер на 1 ембрион е направен само при малък процент от случаите с ИБ-12,2% от жените с ИБ, докато при останалите 87,8% има трансфер на над 1 ембрион. Следователно се потвърждават проучванията, които доказват, че всеки ембрион има независим потенциал за имплантация и следователно рискът за ИБ нараства, с увеличаването на броя на трансферираните ембриони.

Средната дебелина на маточната лигавица в деня на ЕТ при жените с ИБ е 11,32мм., т.е дебелина, при която очакваме добро субендометриално кръвоснабдяване и евентуално добри условия за имплантация в ендометриума.

ICSI/IMSI процедура е приложена при 71,3%, което вероятно корелира с високият процент мъжки фактор на стерилитета и показателите от спермограмата, посочени по-горе в анализа. Фиг.29

Фиг.29 Използвани АРТ техники при жените с ИБ



Методът на асистиран хетчинг-АХ се предполага че е рисков фактор за развитието на извънматочна бременност. При АХ се улеснява процеса на имплантация на ембрионите, като се осигурява по-лесен и ранен контакт между ембриона и ендометриума и се осигурява по-лесен транспорт на растежни фактори, необходими за ембрионалното развитие. Ембриони, при които е използван АХ се имплантират по-рано. По този начин е възможно да се повиши честотата на ИБ, поради тази по-ранна имплантация, когато ембрионите мигрират в маточните тръби и не се връщат в маточната кухина. При нашите жени допълнителна техника на асистиран хетчинг се е използвала при почти половината от случаите с ИБ при 46,3%, като тези данни подкрепят горепосочените резултати.

Повишен риск за ИБ, след свеж ЕТ потвърждава негативния ефект на овариалната хиперстимулация върху ендометриалната рецептивност, както и вероятно повишената маточна контрактилност след стимулираните цикли. Именно тази повишена контрактилност е причината за миграция на ембрионите в маточните тръби и понижава имплантацията в маточната кухина.

В много проучвания се докладва за по-нисък процент ИБ след FrET, тъй като се избягва ефекта на овариалната хиперстимулация върху ендометриалната рецептивност. От всички 41 жени в работната група, при 10 (24,4%) е направен размразен трансфер-FrET, а при по-голямата част ИБ са след свеж ЕТ (75,6%). Разликата има статистическа значимост  $p < 0,001$ . табл.21 Резултатите подкрепят повечето твърдения до момента за негативното влияние на хормонатлана стимулация върху честотата на възникване на ИБ.

Табл.21 Жени с ИБ при свеж ET и при FrET

ET	N	%	95% CI		p
Fresh ET	31	75,6	59,7	87,6	0,001
Frozen ET	10	24,4	12,4	40,3	

### III.3. Анализ на различните локализации на ИБ след ART

Установено е, че някои редки форми и локализация на извънматочна бременност се срещат с повишена честота при бременности след ART. Спрямо вида на ИБ установихме, че най-често се среща тубарната ИБ-при общо 96,4% в двете изследвани групи /95,1% след ART и 97,6% след спонтанна бременност/. Резултатите кореспондират с публикуваните до момента, при които най-честата локализация на ИБ е маточната тръба.

Цервикална бременност установихме при общо 2,4% от жените в двете групи, като резултатите кореспондират с публикуваните до момента.

Бременност в маточен рог е рядка локализация на ИБ и се среща в 2-4% от всички ИБ. В нашата група установихме рогова бременност при 1 жена-2,4%, само в групата след ART. Табл.22

Табл.22 Видове ектопична бременност при жените от двете групи

Вид ектопична бременност		Контролна група	Работна група	Общо
тубарна	N	41	39	80
	%	97,6%	95,1%	96,4%
рогова	N	0	1	1
	%	0,0%	2,4%	1,2%
цервикална	N	1	1	1
	%	2,4%	2,4%	1,2%
Общо	N	42	41	83
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Извънматочната бременност е основна причина за майчината смъртност в първите месеци на бременността. Ранна диагностика и лечение е необходима, за да се избегнат усложненията след това. Важно е да се разпознават рисковите фактори за ИБ при жени, подложени на АРТ.

Повишената честота на ектопичните бременности след IVF остава недостатъчно обяснена. Необходими са стратегии за намаляване на риска от извънматочна бременност-избор на ден за ЕТ, техника на ЕТ, профилактика на възпалителните заболявания на женските полови органи и др.

## 5. Заключение

По-голямата част от бременностите след АРТ са неусложнени и като резултат се раждат здрави деца. Има и такава част от тези бременности, които са асоциирани с акушерски и перинатални усложнения и такива деца имат повишен риск от аномалии, в сравнение със спонтанните бременности.

АРТ бременностите при жени със стерилитет се асоциират с повишен риск от перинатални усложнения и възможни проблеми в развитието на роденото поколение. Точната етиология не е съвсем напълно известна.

Предизвикателство за специалистите по асистирана репродукция е да постигнат такава бременност, а на специалистите по акушерство и гинекология, в колаборация с тези по майчино-фетална медицина е да проследяват, ранно да откриват, профилакират и лекуват бременности с повишен риск за редица усложнения на бременността-пreekламписия, IUGR, гестационен диабет.

Скрининговите методи на диагностика са важни във всеки триместър от бременността. Бързо, лесно и достъпно могат да се открият аномални показатели, да се изследват детайлно такива бременности и бързо да се получат резултати, с голяма достоверност. Необходимо е да се спазват съответните алгоритми и скрининг тестове, които комбинират майчини характеристики, биофизични и биохимични маркери, за да се изчисли индивидуалния риск за всяка жена за неблагоприятен изход от бременността.

## 6. Изводи

Изводите , които направихме на базата на поставената цел и задачи са следните -

1. Основен метод за прогнозиране и откриване на бременни в риск в нашата изследвана група пациенти е ултразвуковият метод. Използвахме и лабораторни методи, с помощта на които изчислихме индивидуални рискове на бременните за различни усложнения. Приложен е алгоритъм-протокол за проследяване на високорискови бременни след АРТ, който се прилага успешно в САГБАЛ д-р Щерев. Виж приложения
2. Честотата на прееклампсия при жените след АРТ /10,3%/ е по-висока, от тази при спонтанно забременелите жени /8,8%/. След АРТ, ПЕ установихме по-често при жени на възраст над 35 години, ВМІ над нормата, патология на щитовидната жлеза, предшестваща артериална хипертония и гестационен диабет. При бременните с ПЕ след АРТ по-често се развива IUGR и по-често установихме патологични находки на доплеровите показатели на маточните артерии в трети триместър от бременността. Теглото на новородените при жените с ПЕ след АРТ, което изчислихме е по-ниско, в сравнение с това при жените без ПЕ.
3. Честотата на гестационен диабет при жените след АРТ е 7,9%. Разликата в честотата със спонтанните бременности /3,4%/ е статистически значима. ГД при жените след АРТ се среща по-често при тези на възраст над 35 год., при ВМІ над нормата и при наличие на патология на щитовидната жлеза. При жените с ГД установихме по-често макрозомия на плода, в сравнение с жените без гестационен диабет.
4. При бременните след АРТ честотата на IUGR /3,1%/ е по-висока, в сравнение със спонтанните бременни /1%/. В тази група пациентки, IUGR диагностицирахме по-често при жени над 35 години и ВМІ над нормата. При жените с прееклампсия откриваме по-често IUGR и патологични промени в доплеровите показатели на маточните артерии. При жени, при които дебелината на маточната лигавица е под 10 мм. в деня на ЕТ, установихме по-често IUGR.

5. Нивата на PAPP-A при жените след АРТ са средно 1,21MoM, а на fbhCG-1,28MoM. Стойностите са по-високи от тези, които са описани в литературата. Не открихме статистически значима разлика със стойностите при спонтанно забременелите жени. Не установихме и връзка между биохимичните показатели и развитието на ПЕ, ГД, IUGR в изследваните групи.

6. При специализираните УЗ прегледи-фетална морфология на плода през първи и втори триместър от бременността открихме различни УЗ маркери, но поради малкия брой случаи за момента не установихме конкретна находка, която се среща с по-голяма честота и която се свързва с определени усложнения на бременността. По-малка е честота на използваните инвазивни методи на пренатална диагностика и съответно по-голяма е честотата на неинвазивни такива при бременните след АРТ.

7. При жените след АРТ, при които бременността не е завършила успешно преобладава възраст над 35 години, по-често установихме яйчникова поликистоза, ендометриоза, патология на щитовидната жлеза, предразположеност към венозни тромбози и по-често провеждана антикоагулантна терапия. При 88,9% от от жените над 35 години, установихме хромозомен дефект в изследвания абортивен материал. С цел намаляване на процента неуспешни бременности при жени след АРТ се препоръчва ранен УЗ преглед в 5-6г.с, изследване на ендокринен статус на жените, профилактика или лечение на жените с предразположеност към венозни тромбози с НМХП и/или ацетил салицилова киселина/, задължително провеждане на РБХСС, генетично изследване на абортивен материал, особено при жените над 35 години.

Честотата на извънматочни бременности след АРТ е 2,4%. При жените след АРТ и ИБ установихме по-често средна възраст под 35 години, ендометриоза, PCOS, оперативни интервенции в малкия таз и хронични възпалителни процеси на маточните тръби. Честотата на тубарен фактор на стерилитет, корелира с честотата на установения хроничен възпалителен процес на маточните тръби. При жените след АРТ, установихме някои редки форми на ИБ-корнуална и рогова бременност. Основни профилактични мерки , с цел ранна диагноза, лечение и профилактика на ИБ след АРТ са-УЗ преглед в 5-6 г.с, при който да се определи локализацията, профилактика преди бременността на хроничните възпалителни процеси в малкия таз, установяване на изменения на маточните тръби, наличието на

ендометриоза, внимателно избиране на методите на стимулация на жени с PCOS, трансфер на възможно най-малък брой ембриони с добро качество.



## **7. Приноси на дисертационния труд**

### **1. Приноси с оригинален характер:**

1.1. За първи път у нас е разработен проблемът за усложненията на бременността след асистиран репродуктивни технологии.

1.2. Оригинален принос с практически характер е изготвянето на план за проследяване на бременни жени след АРТ, включващ диагноза, профилактика, проследяване и лечение на усложнени бременности. Виж Прил. 6

1.3. Демонстрирана е вероятната връзка на дебелината на ендометриума в деня на ЕТ при жени, които в последствие развият IUGR. Тази връзка може да залегне в бъдещи проучвания относно кръвоснабдяването на ендометриалните и субендометриалните зони преди бременността, връзката с последващата плацентация и развитието на редица усложнения.

1.4. Проведено е задълбочено изследване върху специфични УЗ показатели от първи, втори и трети триместър специализирани прегледи на плода, при пациентки бременни след АРТ.

1.5. За първи път в нашата страна е проведено проучване за неуспешните бременности в първи триместър от бременността след АРТ .

### **2. Приноси с потвърдителен характер:**

2.1. Проведен е задълбочен анализ, който разглежда начина на родоразрешение след АРТ.

2.2. Направена е актуална клинична характеристика и са проследени основни етиологични и патогенетични фактори при бременности след АРТ, усложнени с ГД, ПЕ и IUGR.

## 8. Публикации свързани с дисертационния труд

1. Iskilieva M. Shterev A. First trimester biochemical markers PAPP-A and  $\beta$ -hCG in pregnant women after ART procedures and pregnancy complications-gestational diabetes and preeclampsia, FMF World congress 2017. Poster presentation
2. Искилиева М., Щерев Ат., Дюлгерова-Николова Д., Ковачев Е., Чавеева П. Високорискови бременности след АРТ Сп. Репродуктивно здраве брой 29/2019 стр.34
3. Искилиева М 1., Ковачев Е.2, В Яначкова В.1, Чавеева П.1 Гестационен диабет и асистиран репродуктивни технологии, сп. Ендокринни заболявания- бр.1 /2020 г.
4. Искилиева М 1., Ковачев Е.2, Чавеева П.1 Анализ на неуспешно завършилите бременности в първи триместър при жени след АРТ Сп. Акушерство и гинекология 12.2019г.
5. Искилиева М. Пренатален скрининг в първи триместър от бременността след асистиран репродуктивни технологии сп. Med Post бр.31 стр.38-41,2019 г.
6. Iskilieva M.,Kovachev E.,Magunska N.,Shterev A.Ectopic pregnancies after assisted reproductive technologies, Scripta medica scientifica, Medical University of Varna,2019;51(3)40-45

## **9. Приложения**

### **Протокол за проследяване на високорискови бременности след АРТ**

#### **1. Позитивиране на тест за бременност.**

#### **2. УЗ преглед за установяване бременността и локализацията и .**

#### **3. Определяне на броя на гестационните сакове и развиващите се ембриони.**

- изходно тегло /ръст, ВМІ, артериално налягане

-кръвни изследвания-ПКК, глюкоза, фактори на кръвосъсирване, чернодробни ензими, изследване на бъбречна функция, СПИН, хепатит В, хепатит С, сифилис

-урина

- изследвания на тромбофилии, НК-клетки

-необходимо лечение-Aspirin, Fraxiparine, Neopholic meta, Neurobex

- кръвна група, при необходимост еритро антитела

-микробиологично изследване на влагалищен секрет

-ОЦН

#### **4. Проследяване на развитието на бременността 5-11 г.с**

-измерване на дължината на маточната шийка

#### **5. РБХСС и ранна фетална морфология на плода-11-13+6 г.с.**

-проследяване на тегло на бременната и средно артериално налягане

-определяне на риска за ПЕ

-определяне на риска за ГД

-определяне на риска за IUGR

-определяне на риска за преждевременно раждане

-измерване на дължината на маточната шийка

**6. УЗ преглед за проследяване на фетален растеж и развитие 14-18 г.с.**

-проследяване на килограми, артериално налягане

-ПКК , урина и биохимични показатели

**7.Фетална морфология на плода-втори триместър-18-22г.с.**

- проследяване на тегло и артериално налягане на жената

-фетална ехокардиография-20-25 г.с

- скрининг за ПЕ

**8. Рутинно проследяване на фетален растеж и развитие до 30-32 г.с на всеки 3-4 седмици.**

- скрининг за ГД-24- 28 г.с -ОГТТ

-проследяване на тегло на пациентката, артериално налягане

-ПКК, биохимия, урина

-еритро антитела-при необходимост

-измерване на дължината на маточната шийка

**9. 30-34 г.с-Фетална морфология и доплерово изследване на плода.**

- проследяване на тегло и кръвно налягане

-измерване на дължината на маточната шийка

-скрининг за ПЕ

-скрининг за IUGR и SGA

**10. На всеки 2 седмици до 35 г.с запис на ДСТ и преглед за фетален растеж, развитие и доплерово изследване.**

- ПКК, биохимия, урина, микробиологично изследване на влагалищен секрет

-измерване на дължината на маточната шийка

**11. След 35 г.с всяка седмица запис на детските сърдечни тонове-доплерово изследване на плода и УЗ преглед.**

-изследване на биофизикален профил на плода-ежеседмично

-ПКК, урина, биохимични показатели, фактори на кръвосъсирване

**12. След 40г.с ежедневно запис на ДСТ и по преценка доплерово изследване и биофизикален профил на плода.**