

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
СБАЛАГ „МАЙЧИН ДОМ“ ЕАД

д-р Сергей Светославов Славов

**Акушерски проблеми през втората половина на
бременността и раждането при едноплодни
бременности след Ин витро фертилизация**

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Област на висше образование: Здравеопазване и спорт

Професионално направление: медицина

Научна специалност: Акушерство и гинекология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

Доц. д-р Борислав Маринов Маринов, д.м.

НАУЧЕН КОНСУЛТАНТ

Проф. д-р Асен Иванов Николов, д.м.

София 2020 г.

Дисертационният труд е написан на 166 стандартни страници. Библиографската справка включва 208 заглавия, от които 4 на кирилица и 204 на латиница. Материалът е онагледен с 35 таблици и 41 фигури. Проучването е проведено в СБАЛАГ “Майчин дом“ ЕАД, гр. София.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по Акушерство и гинекология, Медицински университет- София на 07.10.2019 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 10.02.2020 г. от 13:00 часа в аудиторията на СБАЛАГ “Майчин дом“ ЕАД, София, ул. “Здраве“ №2, ет. 2 на открито заседание на научно жури в състав:

Председател:

1. Проф. д-р Асен Иванов Николов, дм – вътрешен член

Членове:

2. Проф. д-р Виктор Борисов Златков, дм – вътрешен член

3. Проф. д-р Иван Атанасов Костов, дмн – външен член

4. Проф. д-р Стефан Миладинов Ковачев, дмн – външен член

5. Проф. д-р Екатерина Христова Учикова, дм – външен член

Резервни членове:

1. Доц. д-р Виолета Георгиева Димитрова, дм – вътрешен член

2. Проф. д-р Явор Димитров Корновски, дмн – външен член

Материалите по защитата са на разположение в научния отдел на МФ, МУ- София, ул. „Здраве“ №2

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	7
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	8
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	16
V. ИЗВОДИ	56
VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	58
VII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	59

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

- АРТ** – асистиран репродуктивни технологии
- ДИО** – детско интензивно отделение
- Свеж ЕТ** – ЕТ по време на КОХС
- ЕТ** – ембриотрансфер
- FET** – ембриотрансфер на замразени/размразени ембриони
- г.с.** – гестационна седмица
- ICSI** – **intracytoplasmic sperm injection**- интрацитоплазмено инжектиране на единичен сперматозоид
- IVF** – Ин витро фертилизация
- IUI** – вътрематочна инсеминация
- КОХС** – контролирана овариална хиперстимулация
- LBW** – плод с ниско тегло при раждането
- PP** – предтерминно раждане
- SGA** – малко за гестационната възраст тегло
- SET** – **single embryo transfer**, ембриотрансфер на единичен ембрион
- DET** – **double embryo transfer**, ембриотрансфер на два ембриона
- VLBW** – много ниско тегло при раждането

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Историята на Ин витро оплождането и ембрионалния трансфер (ЕТ) датира от далечната 1890 г., когато Уолтър Хийп, професор в Кеймбридж, провеждащ проучване на репродукцията при различни видове животни, съобщава за първия познат случай на трансплантация на ембрион при зайци, много преди въобще да се помисли за това при хората. Дълго време развитието на IVF е било обект на научната фантастика и експерименти с животни. През 1961 г. е описана първата в света пункция на фоликули с цел добиване на яйцеклетки. Първата бременност след IVF е съобщена от екипът на проф. Carl Wood и John Leeton в Мелбърн, Австралия. За жалост бременността завършва с ранен спонтанен аборт. През 1978 г. Steptoe и Edwards публикуват доклад за ектопична бременност след трансфер на човешки ембрион.

След всичко това се стига до 25.07.1978 г., когато се ражда първото в света дете след IVF- Louise Brown. От тогава милиони деца са заченати чрез този метод или негови модификации. Ин витро оплождането е процедура, чиято цел е да увеличи шанса за зачеване при двойки, при които други методи за зачеване са били неуспешни или невъзможни. В днешно време повече от 1% от новородените са от бременности след IVF, като в някои страни достига 5%.

IVF е една сравнително нова и изключително авангардна технология с много бъдещи възможности. Редица проучвания при голям брой жени доказват, че сравнени със спонтанните едноплодни бременности, тези след IVF водят по-често до предтерминно раждане, ранно предтерминно раждане (<32 гестационна седмица), ниско тегло при раждането, много ниско тегло при раждането и раждане на малки за гестационната възраст деца (SGA). Фактори от страна на IVF процедурата най-вероятно оказват влияние върху продължителността на бременността и теглото на новороденото. Те включват броя на трансферираните ембриони, наличието на изчезващ близнак, видът на оплождането при IVF, видът на ЕТ и видът на стерилитета.

Предполага се, че при едноплодна бременност след IVF рискът от развитие на прееклампсия, гестационен диабет и плацента превия е по-висок. Тези бременности по-често се родоразрешават чрез цезарово сечение и са свързани с по-голяма кръвозагуба при раждането.

Новородените от едноплодна бременност след IVF показват по ниски стойности на АПГАР и по-чест престой в неонатологично интензивно отделение. Това се дължи основно на по-високия дял на усложнения на бременността и предтерминно раждане при тези бременни.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

II.1 ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд е да се изследва протичането и да се установят усложненията през втората половина на бременността, да се анализира родоразрешението и усложненията на раждането, както и да се оцени състоянието на новороденото при едноплодните бременности постигнати чрез Ин витро фертилизация.

II.2 ЗАДАЧИ

1. Да се сравнят IVF и спонтанна едноплодна бременност по отношение на средната продължителност на бременността и средното тегло на новороденото.
2. Да се определи честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF и спонтанна едноплодна бременност.
3. Да се определи влиянието на отделни елементи от IVF върху честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането.
4. Да се изследва рискът от развитие на прееклампсия и гестационен диабет при едноплодна бременност постигната чрез IVF .
5. Да се определят честотата и рисковите фактори за плацентарна патология в изследваните групи.
6. Да се анализират начина на родоразрешение и някои усложнения на раждането при IVF и спонтанна едноплодна бременност.
7. Да се оцени състоянието на новороденото и честотата на SGA при IVF и спонтанно настъпила едноплодна бременност.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

III.1 Клиничен материал

Настоящото проучване има ретроспективен и проспективен характер според използваната методика за събиране на данните и проследяване на пациентите. Използван е клиничен материал от СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София. Проучването обхваща периода от януари 2013 до декември 2017 година. В проучването са включени общо 925 бременни с раждане на един плод – 402 бременни след IVF и 523 със спонтанно настъпили бременности.

Данните на проспективно проследените пациенти са събрани с анкета и лично участие в лечебния процес и раждането, а на ретроспективно включените случаи – чрез анализ на болничната документация и анкета, проведена по телефона или попълнена лично от пациента. В анкетата са включени въпроси относно начина на забременяване, продължителността и вида на стерилитета, видът на ин витро методите, използвани в конкретния случай, вид на оплождането, брой върнати ембриони, видът на ембриотрансфера, брой на ембрионите, които са се развили в началото на бременността, брой добити яйцеклетки, наличие на хиперстимулационен синдром.

Критерии за включване са :

- едноплодна бременност
- налични данни за начина на възникване на бременността (спонтанна или след IVF)
- бременността да е завършила с раждане след 22 г. с. и/или тегло при раждането >600 г. Срокът на бременността е определен според ПРМ и/или датата на ембриотрансфер, фетална биометрия и зрялост на плода при раждането.

Изследвани групи

За решаване на задачите бяха сформирани различни групи.

Група I – В нея включихме всички 925 случая с две подгрупи – 402 случая с бременни след IVF и 523 спонтанно настъпили бременности.

Група II – Групата е сформирана като от група I изключихме случаите с абрупция на плацентата, плацента превия, прееклампсия, гестационен диабет, фетално страдание. Всички тези усложнения на бременността често водят до т.н. медицински обусловено предтерминно раждане. Изключването им от проучването позволява да се прецени по-точно влиянието на асистираната репродукция върху изследваните показатели. Тази група се състои от 769 случая в две подгрупи – 308 случая с бременни след IVF и 461 спонтанно настъпили бременности.

Група III – Тази група сформирахме за по-точно изследване на предтерминното раждане и ниско тегло при раждането. Сформирана е, като от група II изключихме случаите с доказани рискови фактори за предтерминно раждане – анамнеза за предишно предтерминно раждане, хронични бъбречни заболявания, анемия през бременността, оперативни намеси, скъсяващи маточната шийка. Ролята на анемичните състояния, уринарните инфекции(пиелонефрит, цистит) и оперативното скъсяване на маточната шийка е доказана в дистрационния труд на Карамешева В., 2016 както и от редица чуждестранни автори. Тази група се състои от 734 случая и е съставена от две подгрупи – 286 случая с бременни след IVF и 448 спонтанно настъпили бременности. За да оценим влиянието на отделни елементи при IVF, случаите на бременни след IVF в тази група разделихме на подгрупи:

III-1 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според броя на върнатите в матката ембриони – един или повече от един. В групата с трансфер на един ембрион попаднаха 82 случая, а с трансфер на повече от един ембрион – 172 случая.

III-2 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според това дали бременността е първично едноплодна (контролна група) или е стартирала като двуплодна, но втория плод е спрял развитието си в определен срок на бременността(изчезващ близък) и бременността е продължила като едноплодна. В групата с изчезващ близък попаднаха 38 случая, а в контролната група – 216 случая. Допълнително се сформираха подгрупи според срока в който втория плод спира развитието си – до 8-ма г. с. и след 8-ма г. с.

III-3 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на ембриотрансфера – „свеж“ по време на КОХС, или на замразени/размразени ембриони(FET). В тази група имаше 77 бременности настъпили след FET и 155 след КОХС. Допълнително

всяка от тези две подгрупи беше сравнена със спонтанно настъпилите бременности в тази група(448 случая).

III-4 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на оплождането при извършване на IVF – класическо IVF или ICSI. В тази група попаднаха 148 случая след ICSI и 107 случая след IVF.

III-5 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на стерилитета – тубарен или мъжки. В тази подгрупа попаднаха 81 случая с тубарен стерилитет и 85 случая с мъжки стерилитет. Тубарен стерилитет беше диагностициран с помощта на лапароскопия и/или хистеросалпингография, при които се установява увреждане или запушване на маточните тръби. Мъжки стерилитет се установява при отклонение с показателите на спермограмата според критериите на СЗО – обем на еякулата, концентрация на сперматозоидите в 1 мл., подвижност и морфология на сперматозоидите.

Група IV – Тази група сформирахме с цел определяне на влиянието на асистираната репродукция върху развитието на хипотрофия на плода. Групата е сформирана, като от общия брой случаи изключихме тези с наличие на чести рискови фактори водещи до и свързани с раждане на малки за гестационната възраст деца(SGA) - вродени тромбофилии, прееклампсия, вкл. и няколко случая с HELLP синдром, плацента превия, абрупцио на плацентата. Тя се състои от 829 случая и е съставена от 336 бременни след IVF и 493 спонтанни бременности(контролна група). За да оценим влиянието на отделни фактори при IVF, случаите на бременни след IVF в тази група също разделихме на подгрупи:

IV-1 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според броя на върнатите в матката ембриони – един или повече от един. В групата с трансфер на един ембрион попаднаха 89 случая, а с трансфер на повече от един ембрион – 209 случая.

IV-2 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според това дали бременността е първично едноплодна (контролна група) или е стартирала като двуплодна, но втория плод е спрял развитието си в определен срок на бременността(изчезващ близък) и бременността е продължила като едноплодна. В групата с изчезващ близък попаднаха 50 случая, а в контролната група – 248 случая. Допълнително

се сформираха подгрупи според срока в който втория плод спира развитието си – до 8-ма г. с. и след 8-ма г. с..

IV-3 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на ембриотрансфера – „свеж“ по време на КОХС, или на замразени/размразени ембриони(FET). В тази група имаше 90 бременности настъпили след FET и 188 след КОХС. Допълнително всяка от тези две подгрупи беше сравнена със спонтанно настъпилите бременности в тази група(492 случая).

IV-4 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на оплождането при извършване на IVF – класическо IVF или ICSI. В тази група попаднаха 177 случая след ICSI и 123 случая след IVF.

IV-5 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на стерилитета – тубарен или мъжки. В тази подгрупа попаднаха 96 случая с тубарен стерилитет и 100 случая с мъжки стерилитет.

Група V - Тъй като използването на донорски гамети (сперматозоиди, овоцити, ембриони) е доказан рисков фактор за развитие на прееклампсия при бременности постигнати чрез асистирана репродукция, сформирахме група след предварително изключване не всички случаи с документирано използване на донорски гамети. Така в групата бременни след IVF останаха 334 случая.

В рамките на сформираните групи и подгрупи при нужда правехме допълнителни разделяния по възраст и паритет на жените.

III.2 Използвани класификации и дефиниции

Класификация на прееклампсия

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:

- Хипертония – състояние, при което систолното АН е ≥ 140 mmHg, а диастолното АН е ≥ 90 mmHg, при две и повече измервания на АН след 20-та г. с.

- Протеинурия – наличие на уринарен протеин в концентрации по-високи от 0,3 g/l за 24 ч. или при концентрация от 1 g/l при две или повече изследвания в рамките на 6 часа.

Предтерминно раждане дефинирахме като раждане на плода преди да е завършена 37-ма гестационна седмица(259 дни от датата на ПРМ).

Определение за SGA - тегло на новороденото под 10-и перцентил за съответната гестационна възраст. Зрелостта на плода е определена от неонатолог след раждането, като е използвана скала на Hoepffner W, Rautenbach M.

Определение за абрупцио на плацентата - преждевременно отлепване на нормално прикрепена плацента преди започване на третия период на раждането.

Плацента превия се диагностицира когато долния ръб на плацентата е установено с ултразвуково изследване че е на < 2 см. от ОИСС.

Определение за спонтанен аборт- Прекъсване на бременността преди навършване на 22 г. с. или при тегло на плода под 600 грама [Наредба No32 от 30 Декември 2008 г. за утвърждаване на медицински стандарт "Акушерство и Гинекология". Държавен Вестник, 3 Декември 2010г. бр.95].

Състоянието на новороденото е определено по АПГАР на 1/5 мин от раждането. Проследен е престоя на новороденото в ДИО.

За поставяне на диагноза гестационен диабет се извършва орален глюкозотолерантен тест между 24-28 г. с. С най-добра диагностична стойност са критериите на Международната асоциация по изучаване на диабет бременност(IADPSG). Според тях за поставяне на диагнозата гестационен диабет трябва да има поне един от критериите: Кръвна захар на пациента на гладно>5.1mmol/l, на 60-та минута – над 10 mmol/ l, на 120-та минута- над 8.5 mmol/ l. Според СЗО кръвната захар на гладно трябва да е до 5.1 mmol/l а на 120-та минута – до 7,8 mmol/ l.

За долна граница на хемоглобина в нашето проучване приехме 110 g/., както се препоръчва от СЗО.

III.3 Методи на изследване

Използвани са следните групи методи:

1. Клинични методи
2. Апаратни методи
3. Параклинични методи
4. Епидемиологични методи

Клинични методи

При всички пациенти е определяно субективно и/или с помощта на кардиотокография наличието на родова дейност и нейната характеристика. За определяне на акушерския статус и изчисляване на pelvic score е прилаган класически гинекологичен преглед с бимануална палпация при постъпване на пациентите и в хода на престоя в болницата. Анализирани са симптоми като генитално кървене и тонус на матката, отоци по тялото, главоболие, зрителни смущения, гадене, болки в епигастриума.

Апаратни методи

- Ултразвуков преглед. Приложен е при всички пациентки за определяне на гестационната възраст, за измерване на BPD и FL в милиметри, за уточняването на локализацията и степента на зрялост на плацентата, за доказване на ретроплацентарен хематом и за определяне на количеството на околоплодната течност.
- Кардиотокография. На всички пациенти е извършвано кардиотокографско изследване за оценка на характеристиките на сърдечната дейност на плода и маточната активност със скорост на движение на хартията 1см./мин. Отчитани са брой, честота, продължителност и интензитет на маточните контракции, както и основна сърдечна честота на плода, нейната вариабилност и реактивност и периодичните промени на детските сърдечни тонове.
- Артериално налягане – измерено с механичен сфингоманометър в mmHg.

Параклинични методи

- Лабораторни изследвания – на всички е изследвана пълна кръвна картина(ПКК), насочено при някои са изследвани допълнително CRP,

кръвна захар, правен е орален глюкозо-толерантен тест(ОГТТ), кръвно-захарен профил(КЗП), изследвана е биохимия, правени са качествени определяния и количествени измервания на белтък в урината.

Епидемиологични методи

- Първичната медико-социална информация е взета от документите („История на заболяването“) на пациентите.
- Анкетен метод – анкетата е проведена по телефона или попълнена лично от пациента. В нея са включени следните основни въпроси
 1. Продължителност и вид на стерилитета
 2. Начин на забременяване – спонтанно или след IVF
 3. Вид на оплождането- IVF или ICSI
 4. Брой добити яйцеклетки
 5. Брой върнати ембриони
 6. Ден на ембриотрансфера – 3-ти или 5-ти ден след пункцията на фоликулите
 7. Брой на развиващите се ембриони в матката, диагностицирани в началото на бременността
 8. Наличие на изчезващ близък и гестационен срок в който втория ембрион спира развитието си
 9. Наличие и тежест на хиперстимулационен синдром
 10. Вид на ембриотрансфера - свежи или замразени ембриони.
 11. Използване на донорски гамети – сперматозоиди, яйцеклетки, ембриони

III.4 Използвани статистически методи

1. Дескриптивна статистика. Средна аритметична, медиана (Mean, Median) – мерки за оценка на централната тенденция; стандартно отклонение (SD) – мярка за оценка на разсейването; честотни таблици - абсолютни честоти (n) – броя на единиците в отделно взета група; относителни честоти (%) – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността;

2. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

3. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) – за проверка на формата на честотните разпределения (проверката е спрямо формата на нормалното разпределение).

4. Т-тест при две независими извадки (Independent-Samples T-test) – при нормално разпределение на изследваната променлива в сравняваните групи.

5. Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

6. Непараметричен тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis test) при сравняване на повече от две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

Приетото критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато емпиричната стойност на нивото на значимост (p) е по-малка от α . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 13.0.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

IV.1 Обща характеристика на изследваните групи.

Нашето проучване достигна до изводът, че раждащите от бременности след IVF са по-възрастни спрямо раждащите след спонтанна концепция. Разликата е средно с 5,61 години.

В IVF групата се установи по-висок дял на бременните във възрастта над 35 години и на раждащите за първи път жени спрямо бременните в групата със спонтанна бременност.

Преобладава почти по равно случаите с тубарен и мъжки стерилитет, следвани от случаите с неизяснен стерилитет. Случаите с ICSI оплождане и тези със „свеж“ ембриотрансфер заемат по-висок дял от случаите с класическо IVF и FET.

Установихме, че честотата на синдромът „изчезващ близък“ е 15%, което е малко повече от резултатите в повечето литературни източници.

IV.2 Продължителност на бременността. Предтерминно раждане. Ниско тегло при раждането.

IV.2.1 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото.

IV.2.1.1 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото в група I.

В група I, където са включени всички случаи в нашето проучване, резултатите показаха средна продължителност на бременността в групата бременни след IVF от 258,68 дни, докато в контролната група средната продължителност беше - 267,08 т.е. намираме, че бременностите след IVF са средно с 8.4 дни по-кратки сравнени със спонтанните едноплодни бременности без да се взимат предвид допълнителни фактори влияещи върху средната продължителност на бременността ($p < 0,001$). По отношение на теглото на новороденото в групата с бременни след IVF установихме средно тегло от 2886,82 г., а в групата със спонтанни бременности – 3083,62 г. ($p < 0,001$). Средното тегло на новороденото в групата бременни след IVF е със 196,8 г. по-ниско спрямо това при спонтанните бременности.

IV.2.1.2 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото в група II.

Установихме средна продължителност на бременностите след IVF 262,03 дни и средна продължителност на бременността след спонтанна концепция 268,5 дни. Разликата между двете групи отново беше със статистическа значимост - 6,47 дни($p < 0,001$). По отношение на теглото на новороденото в групата бременни след IVF средното тегло при раждането беше 3014,12 г., докато при спонтанните бременности – 3146,62 г. Наблюдаваната разлика от 132,5 г. също е статистически значима($p = 0,003$).

IV.2.1.3 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото в група III.

Резултатите показаха средна продължителност на бременността от 262,42 дни в групата след IVF спрямо 268,51 дни в групата със спонтанни бременности. Разликата от 6,09 дни е със статистическа значимост($p < 0,001$). Резултатите за средно тегло при раждането са 3033,74 г. в групата бременни след IVF спрямо 3147,19 г. в групата със спонтанна бременност. Разликата е от 113,45 г. ($p = 0,015$).

Изводи

- Едноплодните бременности след IVF показват по-кратка средна продължителност и по-ниско средно тегло на новороденото спрямо спонтанните едноплодни бременности.
- Дори отчитането на редица рискови фактори водещи до по-ранно родоразрешение не доведе до изчезване на разликите между IVF и спонтанните бременности по отношение на средната продължителност на бременността и средното тегло на плода при раждането.

IV.2.2 Предтерминно раждане. Ниско тегло при раждането. Рискови фактори.

IV.2.2.1 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в група I. Влияние на факторите възраст и паритет.

В група I бяха включени всички случаи в нашето проучване. Установихме по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при едноплодните бременности след IVF спрямо спонтанно настъпилите едноплодни

бременности. Разликите са значими както по отношение на раждане преди 37-ма г.с., така и преди 32-ра г.с.. По отношение на теглото на новороденото разликите са значими както за раждане на плод с тегло в диапазона 1500-2500 г., така и <1500 г. Рискът от предтерминно раждане остана по-висок при IVF бременните дори след разделяне на групите по възраст. По отношение на теглото на новороденото разлика между двете групи се запази само във възрастта ≤ 35 г. Доказахме, че независимо от паритета, честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането е по-висока при бременните след IVF спрямо честотата при бременните след спонтанна концепция. Всички резултати са показани нагледно на Таблица №1

Таблица №1 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF и спонтанни бременности в Група I

Показател	Възрастова група		Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	X2	df	P
Гестационен срок	≤ 35 г.	>37 г. с.	348 (83,9)	121 (67,3)	469 (78,8)	21,58	2	<0,001
		32-37 г. с.	54 (13,0)	44 (24,4)	98 (16,5)			
		<32 г. с.	13 (3,1)	15 (8,3)	28 (4,7)			
	>35 г.	>37 г. с.	86 (79,6)	149 (67,1)	235 (71,2)	6,35	2	0,046
		32-37 г. с.	18 (16,7)	60 (27,0)	78 (23,6)			
		<32 г. с.	4 (3,7)	13 (5,9)	17 (5,2)			
	Общо	>37 г. с.	434 (83,0)	270 (67,2)	704 (76,1)	31,42	2	<0,001
		32-37 г. с.	72 (13,8)	104 (25,8)	176 (19,0)			
		<32 г. с.	17 (3,2)	28 (7,0)	45 (4,9)			
Тегло на новороденото	≤ 35 г.	>2500 г.	359 (86,1)	131 (72,8)	490 (82,1)	15,74	2	<0,001
		1500-2500 г.	46 (11,0)	36 (20,0)	82 (13,7)			
		<1500 г.	12 (2,9)	13 (7,2)	25 (4,2)			
	>35 г.	>2500 г.	90 (83,3)	167 (75,2)	257 (77,9)	2,860	2	0,240
		1500-2500 г.	15 (13,9)	44 (19,8)	59 (17,9)			
		<1500 г.	3 (2,8)	11 (5,0)	14 (4,2)			
	Общо	>2500 г.	449 (85,5)	298 (74,1)	747 (80,6)	19,18	2	<0,001
		1500-2500 г.	61 (11,6)	80 (19,9)	141 (15,2)			
		<1500 г.	15 (2,9)	24 (6,0)	39 (4,2)			

Извод

- Независимо от възрастта и паритета, едноплодните бременности след IVF носят по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането спрямо спонтанно настъпилите едноплодни бременности.

IV.2.2.2 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в група II.

Влияние на някои акушерски усложнения.

След отчитане на някои важни фактори водещи често до предтерминно раждане каквито са преекламписия, гестационен диабет, плацента превия и абрупцио на плацентата рискът от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при бременните след IVF остана по-висок спрямо рискът при спонтанните едноплодни бременности. Разликите съществуват както по отношение на раждане преди 37-ма г.с., така и преди 32-ра г.с.. По отношение на теглото на новороденото имаше по-висок риск сред IVF едноплодните бременности както за раждане на плод с тегло в диапазона 1500-2500 г., така и <1500 г. Статистическата значимост между двете групи по отношение на предтерминното раждане се запази след възрастовото разделяне на групите във възрастта ≤ 35 г.. По отношение на теглото при раждане разлика между двете групи се наблюдава също само във възрастта ≤ 35 г.

Установихме статистически значимо по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането сред IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните едноплодни бременности само при първескините. При раждалите жени статистически значима разлика между двете групи не се установи. Резултати са показани нагледно на таблица№2.

Таблица№2 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF и спонтанни бременности в Група II

Показател	Възраст това група		Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	p
Гестационен срок	≤ 35 г.	>37 г. с	317 (86,8)	110 (76,4)	427 (83,9)	0,005
		32-37 г. с.	40 (11)	24 (16,7)	64 (12,6)	
		<32 г. с.	8 (2,2)	10 (6,9)	18 (3,5)	
	>35 г.	>37 г. с	80 (85,1)	126 (76,8)	206 (79,8)	

		32-37 г. с.	12 (12,8)	31 (18,9)	43 (16,7)	0,266
		<32 г. с.	2 (2,1)	7 (4,3)	9 (3,5)	
	Общо	>37 г. с	397 (86,5)	236 (76,6)	633 (82,5)	0,001
		32-37 г. с.	52 (11,3)	55 (17,9)	107 (14)	
		<32 г. с.	10 (2,2)	17 (5,5)	27 (3,5)	
	Тегло на новороденото	≤35 г.	>2500 г.	329 (89,6)	116 (80,6)	445 (87,1)
1500-2500 г.			32 (8,7)	22 (15,3)	54 (10,6)	
<1500 г.			6 (1,6)	6 (4,2)	12 (2,3)	
>35 г.		>2500 г.	80 (85,1)	137 (83,5)	217 (84,1)	0,740
		1500-2500 г.	13 (13,8)	23 (14)	36 (14)	
		<1500 г.	1 (1,1)	4 (2,4)	5 (1,9)	
Общо		>2500 г.	409 (88,7)	253 (82,1)	662 (86,1)	0,028
		1500-2500 г.	45 (9,8)	45 (14,6)	90 (11,7)	
		<1500 г.	7 (1,5)	10 (3,2)	17 (2,2)	

Изводи

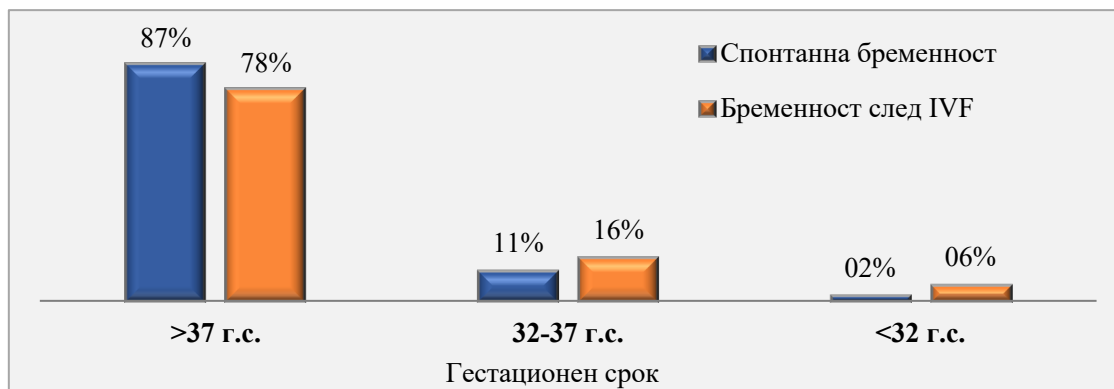
- По-високата честота на прееклампсия, гестационен диабет, плацента превия и абрупцио на плацентата при IVF едноплодните бременности е важен фактор водещ до повишаване честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при тези бременности спрямо спонтанните едноплодни бременности.
- По-високата честота на тези акушерски усложнения не е единствения фактор, водещ до по-висока честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF бременностите.

IV.2.2.3 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в група III. Влияние на някои рискови фактори за предтерминно раждане.

Анализирахме и случаите в група III по отношение на честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането. Раждане преди да е навършена 37-ма гестационна седмица се наблюдава в 62(21,7%) от случаите в групата бременни след IVF спрямо 60(13,4%) от случаите в контролната група(p=0,006). Установихме 16,1%(n=46) раждания в интервала 32-37 гестационна седмица и 5,6%(n=16) раждания преди да е навършена 32 гестационна седмица в групата след

IVF спрямо 11,2%(n=50) и 2,2%(10) съответно в групата със спонтанни бременности($p=0,006$),(фиг.№1).

фиг.№1 Предтерминно раждане при IVF и спонтанни бременности в Група III



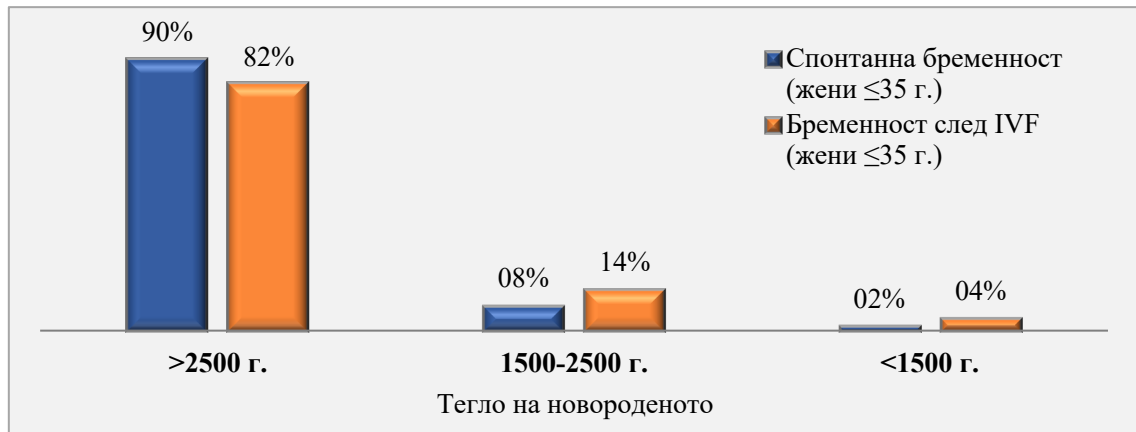
По отношение на теглото на новороденото разлика между двете групи не се установи($p>0,05$), освен във възрастта ≤ 35 г..

Влияние на фактора възраст. Гестационен срок при раждането.

Отчитайки възрастта на жените, статистическата разлика между двете групи се запази във възрастта ≤ 35 г. по отношение на по-високия риск от предтерминно раждане в IVF групата. Раждане преди 37-ма гестационна седмица установихме в 30 случая(21,7%) от бременните след IVF спрямо 46 случая(13,9%) при спонтанно забременелите($p=0,011$). Установихме 14,5%(n=20) раждания в интервала 32-37 г.с. и 7,2%(n=10) раждания преди 32-ра г.с. в групата след IVF спрямо 10,7%(n=38) раждания в интервала 32-37 г.с. и 2,2%(n=8) раждания преди 32 г.с. в групата със спонтанни бременности($p=0,011$),(таблица№3).

По отношение на теглото на новороденото във възрастта ≤ 35 г., раждане на плод с тегло < 2500 г. установихме в 46(16,1%) случая в групата бременни след IVF спрямо 50(11,2%) случая в контролната група($p=0,037$). При IVF бременните установихме тегло при раждането в интервала 1500 г. - 2500 г. при 13,8%(n=19) от случаите, а < 1500 г. при 4,3%(n=6) от случаите, спрямо 8,4%(n=30) и 1,7%(n=6) съответно при спонтанните бременности($p=0,037$)(фиг.№2).

Фиг.№2 Разпределение на теглото на новороденото във възрастта ≤ 35 г. в група III



Резултатите във възрастта над 35 години в тази група не показаха статистическа разлика както по отношение на риска от предтерминно раждане, така и на ниско тегло при раждането сравнявайки IVF и спонтанните едноплодни бременности ($P > 0,05$). Всички резултати са представени в таблица №3.

Таблица №3. Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF и спонтанни бременности в Група III

Показател	Възрастова група		Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	p
Гестационен срок	≤35 г.	>37 г. с	310 (87,1)	108 (78,3)	418 (84,6)	0,011
		37-32 г. с.	38 (10,7)	20 (14,5)	58 (11,7)	
		<32 г. с.	8 (2,2)	10 (7,2)	18 (3,6)	
	>35 г.	>37 г. с	76 (84,4)	116 (78,4)	192 (80,7)	0,486
		37-32 г. с.	12 (13,3)	26 (17,6)	38 (16)	
		<32 г. с.	2 (2,2)	6 (4,1)	8 (3,4)	
	Общо	>37 г. с	386 (86,5)	224 (78,3)	610 (83,3)	0,006
		37-32 г. с.	50 (11,2)	46 (16,1)	96 (13,1)	
		<32 г. с.	10 (2,2)	16 (5,6)	26 (3,6)	
Тегло на новороденото	≤35 г.	>2500 г.	322 (89,9)	113 (81,9)	435 (87,7)	0,037
		1500-2500 г.	30 (8,4)	19 (13,8)	49 (9,9)	
		<1500 г.	6 (1,7)	6 (4,3)	12 (2,4)	
	>35 г.	>2500 г.	76 (84,4)	127 (85,8)	203 (85,3)	0,584

		1500-2500 г.	13 (14,4)	17 (11,5)	30 (12,6)	
		<1500 г.	1 (1,1)	4 (2,7)	5 (2,1)	
	Общо	>2500 г.	398 (88,8)	240 (83,9)	638 (86,9)	0,093
		1500-2500 г.	43 (9,6)	36 (12,6)	79 (10,8)	
		<1500 г.	7 (1,6)	10 (3,5)	17 (2,3)	

Влияние на фактора паритет

Анализирайки резултатите на основание паритета на жените единствено доказахме по-висока честота на предтерминно раждане при първескини бременни след IVF- 22,2%(n=59) спрямо 13,8%(n=34) при спонтанните бременности(p=0,008). По отношение на другите изследвани показатели разлика между групите не се доказва според паритета на жените.

Обсъждане. Част от разликите между IVF и спонтанните бременности останаха със статистическа значимост по отношение на рискът от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането, дори след отчитане на някои от най-честите рискови фактори за предтерминно раждане. В групата бременни след IVF се доказва по-висока честота на предтерминно раждане. Разликите спрямо спонтанните бременности се наблюдават както по отношение на раждане преди 37-ма гестационна седмица, така и преди 32-ра гестационна седмица. Статистическата значимост между двете групи по отношение на предтерминното раждане се запази след възрастовото разделяне на групите във възрастта ≤ 35 г. По отношение на теглото на новороденото разликите са значими както за раждане на плод с тегло в диапазона 2500-1500 г., така и <1500 г., но също само във възрастта ≤ 35 г.

Изводи

- Честотата на предтерминно раждане е по-висока при IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните едноплодни бременности след отчитане на редица рискови фактори. Разликата е отчетлива във възрастта ≤ 35 г.
- Рискът от ниско тегло при раждането е по-висок при IVF бременностите, но само във възрастта ≤ 35 г.

IV.3 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането- влияние на фактори от страна на IVF

За да оценим влиянието на IVF върху честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането анализирахме и сравнихме 286 IVF едноплодни IVF бременности в група III.

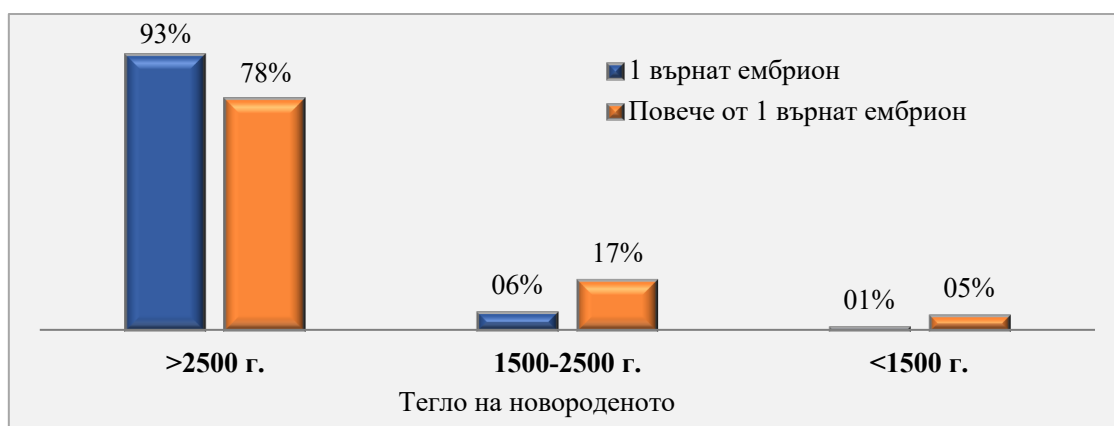
IV.3.1 Брой на трансферираните ембриони

Сформирахме подгрупи според броя на трансферираните в матката ембриони – един или повече от един.

Резултатите показаха липса на статистическа значимост по отношение на честотата на предтерминно раждане между двете подгрупи. Няма и статистически значима разлика в средната продължителност на бременността.

По отношение на теглото на новороденото се установи, че в групата с трансфер на повече от един ембрион тегло на новороденото < 2500 г. се наблюдава в 38(22,1%) случая, спрямо 6 случая(7,3%) в групата с трансфер на един ембрион ($p=0,014$). Разлика между двете групи се установи както по отношение на тегло на новороденото в интервала 1500 г. – 2500 г. , така и < 1500 г. (фиг.№3).

фиг.№3 Честота на ниско тегло при раждането според броя на трансферираните в матката ембриони при IVF



Средното тегло на новороденото в групата с единичен ембриотрансфер беше 3164,39 г. спрямо 2939,19 г. в групата с трансфер на повече от един ембрион. Тази разлика от 225 г. е статистически значима ($p=0,011$).

Изводи

- При ембриотрансфер на един ембрион в матката се наблюдава по-ниска честота на ниско тегло при раждането, както и по-високо средно тегло на новороденото при раждането.
- Не се установява разлика в честотата на предтерминно раждане според броя на трансферираните в матката ембриони.

IV.3.2 Наличие на изчезващ близък

Случаите с доказано наличие на изчезващ близък в група III бяха 38. Нашето проучване установи раждане преди 37-ма г.с. в групата с изчезващ близък в 14(36,9%) случая спрямо 45(20,8%) случая в групата без изчезващ близък. Раждане в интервала 32-37 г.с. имаше в 9(23,7%) случая с изчезващ близък, спрямо 35(16,2%) в контролната група, а раждане преди 32 г.с. в 5 случая(13,2%) в групата и изчезващ близък спрямо 10 случая(4,6%) в контролната група ($p=0,047$)(Таблица№4).

Тегло на новороденото <2500 г. установихме в 17(44,8%) от случаите в групата с изчезващ близък, спрямо 27(12,5%) в контролната група($p<0,001$). При бременните с изчезващ близък установихме тегло при раждането в интервала 1500 г. - 2500 г. при 31,6%($n=12$) от случаите, а <1500 г. при 13,2%($n=5$) от случаите, спрямо 10,6%($n=23$) и 1,9%($n=4$) съответно при бременностите без изчезващ близък($p<0,001$) (таблица№4).

Таблица№4 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF бременностите със и без наличие на изчезващ близък

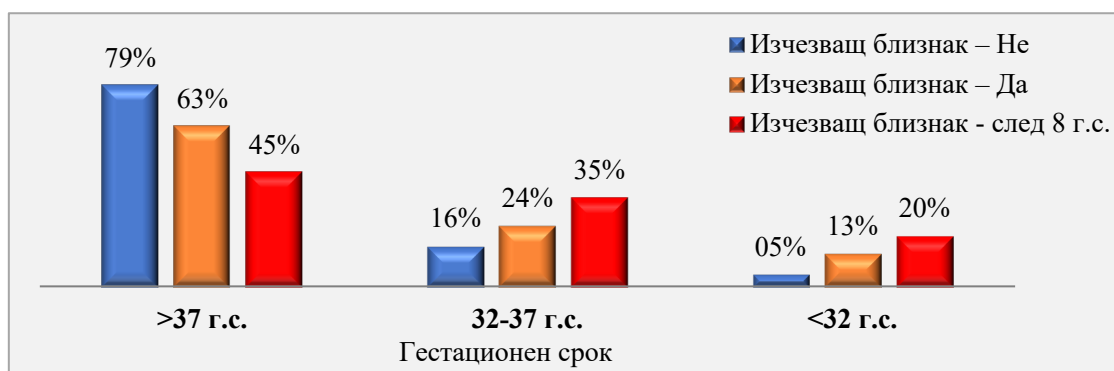
Показател		Изчезващ близък – Не n(%)	Изчезващ близък – Да n(%)	Общо n(%)	p
Гестационен срок	>37 г. с	171 (79,2)	24 (63,2)	195 (76,8)	0,047
	32-37 г. с.	35 (16,2)	9 (23,7)	44 (17,3)	
	<32 г. с.	10 (4,6)	5 (13,2)	15 (5,9)	
Тегло на новороденото	>2500 г.	189 (87,5)	21 (55,3)	210 (82,7)	<0,001
	1500-2500 г.	23 (10,6)	12 (31,6)	35 (13,8)	
	<1500 г.	4 (1,9)	5 (13,2)	9 (3,5)	

На много места в литературата се споменава за значението на гестационния срок в който втория плоден сак спира развитието си и влиянието на този фактор върху перинаталния изход. Затова допълнително разделихме случаите с наличие на изчезващ близък според гестационния срок, в който втория плоден сак е спрял развитието си – до 8-ма г.с.(18 случая) и след 8-ма г.с.(20 случая).

В първата подгрупа, където втория плоден сак е спрял развитието си преди 8-ма г.с., не се установи статистически значима разлика по отношение на честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането спрямо контролната група без изчезващ близък.

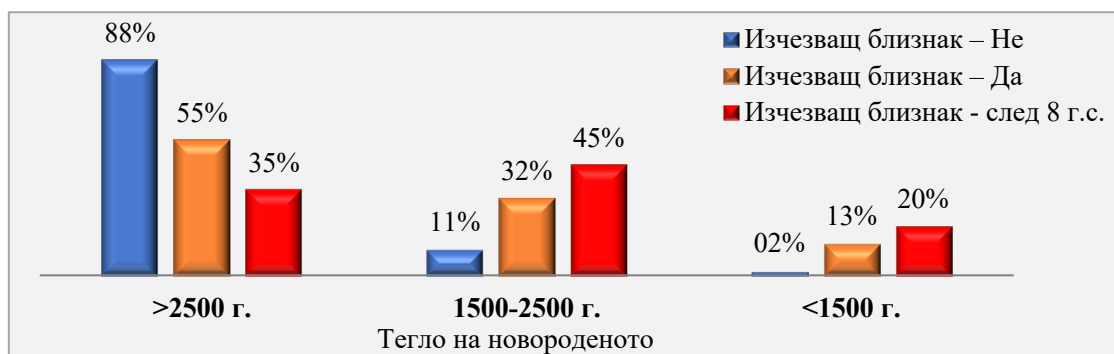
Във втората подгрупа(изчезващ близък след 8-ма г.с.) се установи раждане преди 37-ма г.с общо в 11(55%) случая спрямо 45(20,8%) в контролната група.($p < 0,001$). Раждане в интервала 32-37 г.с. се установи в 7 случая(35%) , а преди 32 г.с. в 4(20%) случая в групата с изчезващ близък, спрямо 35(16,2%) и 10(4,6%) случая в контролната група съответно.($p < 0,001$)(фиг.№4).

фиг.№4 Честота на предтерминно раждане при наличие на изчезващ близък – общо и след 8-ма гестационна седмица



Раждане на плод с тегло <2500 г. се установи при 13 бременни(65%) след IVF с изчезващ близък след 8-ма г.с., спрямо 27 случая(12,5%) в контролната група($p < 0,001$). Раждане на плод в интервала 1500-2500 г. имаше при 45%($n=9$) от бременностите с изчезващ близък след 8-ма г.с. спрямо 10,6%($n=23$) от родените от първично едноплодни IVF бременности. Родените с тегло <1500 г. бяха 20%($n=4$) от всички случаи на бременни след IVF с наличие на изчезващ близък след 8-ма г.с., спрямо 1,9%($n=4$) от родените от първично едноплодни IVF бременности($p < 0,001$) (фиг.№5).

фиг.№5 Ниско тегло при раждането при наличие на изчезващ близнак – общо и след 8-ма г.с.



Установихме средна продължителност на бременността в контролната група без изчезващ близнак 262,99 дни, в групата с изчезващ близнак до 8-ма г.с.– 264,67, а с изчезващ близнак след 8-ма г.с. – 249,15 дни($p=0,007$). Средното тегло на новороденото в контролната група беше 3083,29 г., в групата с изчезващ близнак до 8-ма г.с- 3028,29г., а с изчезващ близнак след 8-ма г.с. – 2225,5 г.($p<0,001$).

Изводи

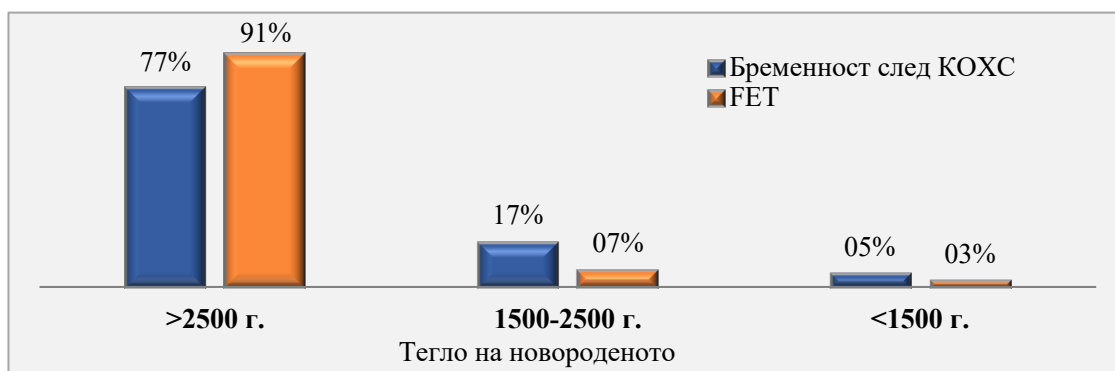
- Синдромът на изчезващия близнак е свързан с по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при едноплодни бременности след IVF. Тези усложнения се наблюдават по-често при наличие на изчезващ близнак след 8-ма г.с.
- По-малка е средната продължителност на бременността и средното тегло на новороденото е по-ниско при бременности, повлияни от наличие на втори плод.
- Рисковете са толкова по-големи, колкото по-късно през бременността спре развитието си втория плод.

V.3.3 Ембриотрансфер – свеж или FET

Сравнихме изхода на бременността според това дали са трансферирани в матката „свежи“ембриони по време на контролирана овариална хиперстимулация или пък трансферът е бил със замразени ембриони без предшестваща стимулация. Анализирайки данните, резултатите показаха липса на статистическа значимост по отношение на честотата на предтерминно раждане между двете групи. Няма и статистически значима разлика в средната продължителност на бременността.

По отношение на теглото на новороденото обаче получихме интересни резултати. Раждане на плод с тегло <2500 г. се установи при 7 бременни(9,1%) след IVF с FET, спрямо случая 35(22,6%) в група с ET по време на стимулация($p=0,041$). Раждане на плод в интервала 1500-2500 г. имаше при 6,5%($n=5$) от бременностите с FET спрямо , 17,4%($n=27$) от родените след ET със стимулация. Родените с тегло <1500 г. бяха 2,6%($n=2$) от всички случаи на бременни след FET, спрямо 5,2%($n=8$) от родените след ET със стимулация($p=0,041$), (фиг..№6).

фиг.№6 Ниско тегло при раждането според вида на ембриотрансфера– свеж или FET



Средното тегло на новороденото в групата с FET беше 3209,09 г. спрямо 2886,77 г. в групата с трансфер на ембриони по време на контролирана овариална хиперстимулация. Разликата е 322 г. между двете групи и е със статистическа значимост($p<0,001$).

Изводи

- Ембриотрансфер на замразени/размразени ембриони при IVF се свързва със статистически значимо по-нисък риск от раждане на плод с тегло <2500 г. , както и с по-високо средно тегло при раждането спрямо ембриотрансфер на „свежи“ ембриони трансферирани по време на контролирана овариална стимулация.
- Не се наблюдава разлика между бременните след FET спрямо тези със свеж ET по отношение на риска от предтерминно раждане. Няма и разлика в средната продължителност на бременността.

IV.3.4 Свеж ET и FET– сравнение със спонтанни бременности

За да оценим допълнително ефекта на овариалната стимулация върху изхода от бременността допълнително сформирахме групи за анализ. Сравнихме изходът от спонтанно настъпили едноплодни бременности с този на едноплодни бременности след FET от една страна , и ET по време на контролирана овариална хиперстимулация от друга.

FET спрямо спонтанно възникнали бременности

Не се установи статистически значима разлика между двете групи по отношение на честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането, както и по отношение на средното тегло при раждането($p>0,05$). Средната продължителност на бременността настъпила след FET беше 263,6 дни, спрямо 268,51 дни при спонтанните бременности. Разликата от 4,91 дни е статистически значима($p<0,001$).

Свеж ET спрямо спонтанно възникнали бременности

При сравняване на бременностите след КОХС спрямо спонтанно настъпилите се установиха някои разлики в протичането. Раждане преди 37-ма г.с. в групата бременни след КОХС се установи в 42(27,1%) от случаите, спрямо 60(13,4%) от случаите в групата със спонтанни бременности. В групата бременни след КОХС раждане в интервала 32-37 г.с се установи в 30(19,4%) от случаите, а преди 32 г.с. в 12(7,7%) от случаите, спрямо 50(11,2%) и 10(2,2%) от случаите в групата със спонтанни бременности съответно($p<0,001$)(Таблица№5).

В групата бременни след КОХС тегло на новороденото <2500 г. се наблюдава в 35 (22,6%) от случаите, спрямо 50(11,2%) от случаите в групата със спонтанни бременности($p<0,001$).Раждане на плод в интервала 1500 г. - 2500 г. имаше при 17,4%($n=27$) от бременностите след КОХС спрямо , 9,6%($n=43$) от родените след спонтанна концепция. Родените с тегло <1500 г. бяха 5,2%($n=8$) от всички случаи на бременни след КОХС, спрямо 1,6%($n=7$) от родените след спонтанна концепция($p<0,001$), (Таблица№5).

Таблица№5 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при спонтанни бременности и IVF бременности след КОХС

Показател		Спонтанна бременност n(%)	Бременност след КОХС n(%)	Общо n(%)	p
Гестационен срок	>37 г. с.	386 (86,5)	113 (72,9)	499 (83)	<0,001
	37-32 г. с.	50 (11,2)	30 (19,4)	80 (13,3)	
	<32 г. с.	10 (2,2)	12 (7,7)	22 (3,7)	
Тегло на новороденото	>2500 г.	398 (88,8)	120 (77,4)	518 (85,9)	<0,001
	1500-2500 г.	43 (9,6)	27 (17,4)	70 (11,6)	
	<1500 г.	7 (1,6)	8 (5,2)	15 (2,5)	

Средната продължителност на бременността настъпила след КОХС беше 260,48 дни, спрямо 268,51 дни при спонтанните бременности. Средното тегло при раждането в групата бременни след КОХС е 2886,77 г. , спрямо 3147,19 г. в групата със спонтанно настъпила бременност. Разликите от 8,03 дни в продължителността на бременността и 260,42 г. по отношение теглото на новороденото са статистически значими ($p < 0,001$).

Обсъждане. Нашето проучване установи два пъти по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF бременностите с овариална стимулация спрямо спонтанно настъпилите едноплодни бременности. Тези резултати трябва да влязат в съображение при взимане на решение за вида на IVF който трябва да се приложи при конкретни обстоятелства в лечебния процес с цел редуциране на акушерските усложнения по време на бременността.

Изводи

- Бременностите след FET не се различават от спонтанно възникналите бременности по отношение на рискът от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането. Средната продължителност на бременността обаче е по-малка при бременностите след FET.
- Бременностите след IVF с овариална стимулация и свеж ЕТ носят по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането спрямо спонтанно настъпилите бременности. Освен това тези бременности са с по-кратка продължителност, както и с по-ниско средно тегло на плода при раждането.

IV.3.5 Вид на оплождането – IVF или ICSI

В групата с класическо IVF раждане преди 37-ма г.с. се установи в 33(30,8%) от случаите, спрямо 26(17,6%) в групата с ICSI оплождане. В интервала 32-37 г.с. са родили 23(21,5%) бременни, а преди 32-ра г.с. 10(9,3%) бременни след прилагане на класическо IVF. В групата с ICSI оплождане в интервала 32-37 г.с. са родили 21(14,2%) бременни, а преди 32-ра г.с. 5(3,4%) бременни($p=0,029$).

В групата бременни след класическо IVF раждане на плод с тегло <2500 г. се наблюдава в 27(25,3%) от случаите, а в групата с ICSI оплождане – в 17(11,5%) от случаите($p=0,015$). Раждане на плод в интервала 1500 г. - 2500 г. имаше при 20,6%($n=22$) от бременностите след класическо IVF спрямо 8,8%($n=13$) от родените след ICSI оплождане. Родените с тегло <1500 г. бяха 4,7%($n=5$) от всички случаи на бременни след класическо IVF, спрямо 2,7%($n=4$) от родените след ICSI оплождане($p=0,015$).

Средното тегло на новороденото в групата с класическо IVF беше 2863,36 г. спрямо 3117,84 г. в групата с ICSI оплождане($p<0,001$). Наблюдава се и по-кратка продължителност на бременността настъпила след класическо IVF оплождане, спрямо бременностите след ICSI – 257,69 дни спрямо 265,25 дни. Разликата е средно със 7,56 дни и е статистически значима($p=0,005$).

- **Извод.** Едноплодните бременности постигнати чрез класическо IVF оплождане са с по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането спрямо бременностите след ICSI оплождане. При тях бременността е по-кратка и средното тегло на новороденото е по-ниско.

IV.3.6 Вид на стерилитета – тубарен или мъжки

За да изследваме възможното влияние на различните видове стерилитет анализирахме 81 случая с тубарен стерилитет и 85 случая с мъжки стерилитет.

В групата с тубарен стерилитет раждане преди 37-ма г.с. се установи в 26(32,1%) от случаите, спрямо 9(10,6%) в групата с мъжки стерилитет. В интервала 32-37 г.с. са родили 20(24,7%) бременни, а преди 32-ра г.с. 6(7,4%) бременни с доказан тубарен стерилитет. В групата с мъжки стерилитет в интервала 32-37 г.с. са родили 6(7,1%) бременни, а преди 32-ра г.с. 3(3,5%) бременни($p=0,003$).

В групата бременни с тубарен стерилитет раждане на плод с тегло <2500 г. наблюдавахме в 19(23,5%) от случаите, а в групата мъжки стерилитет – в 6 (7,1%) от случаите($p=0,009$). Раждане на плод в интервала 1500 г. - 2500 г. имаше при 19,8%($n=16$) от бременните с тубарен стерилитет спрямо 4,7%($n=4$) при бременните с мъжки фактор за безплодие. Родените с тегло <1500 г. бяха 3,7%($n=3$) от всички случаи на бременни с тубарен стерилитет, спрямо 2,4%($n=2$) от родените при жените с мъжки фактор за безплодие.($p=0,009$).

Средното тегло на новороденото в групата с тубарен стерилитет беше 2841,36 г. спрямо 3181,65 г. в групата с мъжки стерилитет($p<0,001$). Наблюдава се и по-кратка продължителност на бременността при жени с тубарен фактор за безплодие, спрямо бременностите при жени с мъжки фактор за безплодие – 258,52 дни спрямо 266,35 дни. Разликата е средно със 7,83 дни и е статистически значима($p<0,001$).

Извод

- Тубарният стерилитет при извършване на IVF носи по-висок риск от предтерминно раждане и раждане на плод с ниско тегло спрямо мъжкия фактор за безплодие. Също така са по-ниски средното тегло и средния гестационен срок при раждането.

IV.4 Усложнения на бременността

IV.4.1 Прееклампсия

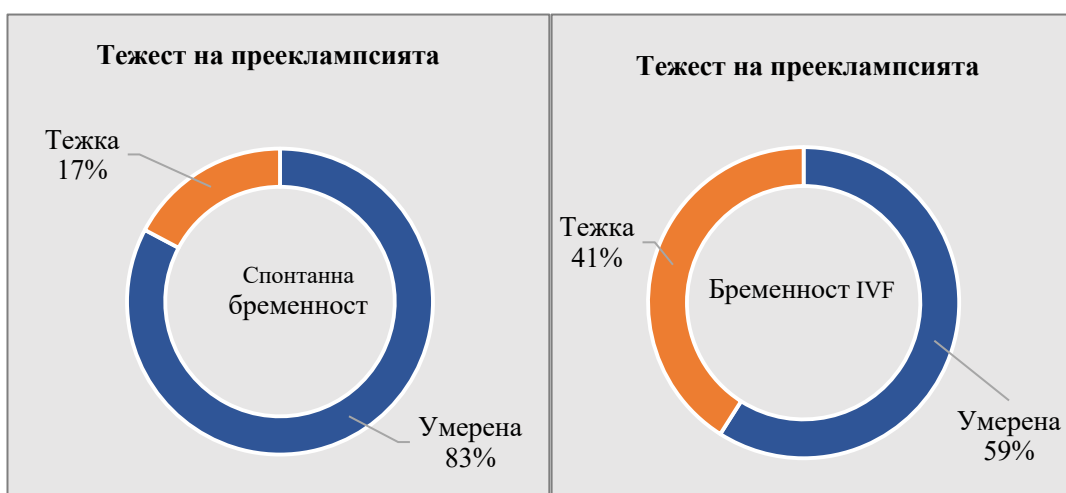
В нашия анализ всички пациенти бяха проследявани по отношение развитието на прееклампсия. Изследвахме двете основни групи – 402 случая с бременности след IVF и 523 случая със спонтанно настъпили бременности(контролна група). Предварително изключихме бременностите постигнати чрез донорски гамети и така получихме група V. От групата бременни след IVF бяха изключени 68 случая с данни за използване на донорски гамети. Анализирахме останалите 334 случая бременни след IVF. В групата бременни след IVF установихме 36(10,8%) случая с различна по тежест прееклампсия, докато в контролната група имаше 29(5,5%) случая($p=0,005$).

Разделихме двете групи по възраст - ≤ 35 години и >35 години. По отношение на честотата на прееклампсия установихме, че статистическата разлика между двете

групи се запази във възрастта >35 години. В тази подгрупа честотата на преекламписия при бременностите след IVF беше 11,9%(n=21), докато в контролната група – 4,6%(n=5).

Установихме значително по-висока честота на тежка преекламписия в групата бременни след IVF спрямо честотата при спонтанните бременности - 15(41,7%) случая спрямо 5(17,2%) (p=0,034), (фиг.№7).

фиг.№7 Тежест на преекламписията при IVF и спонтанни бременности



Изводи

- Честотата на преекламписия при IVF едноплодните бременности е по-висока спрямо честотата при спонтанни бременности.
- Тежките форми на преекламписия са значително по-чести сред IVF бременностите спрямо спонтанните бременности.
- Възрастта >35 години се явява рисков фактор за развитие на преекламписия при едноплодните IVF бременности.

IV.4.2 Гестационен диабет

Без да е правен масов скрининг за гестационен диабет сравнихме всички бременни по отношение на брой случаи, доказано развили гестационен диабет. Установихме статистически значимо по-висока честота на гестационен диабет в групата бременни след IVF- 28(7,0%) случая, спрямо 20(3,8%) случая в контролната група(p=0,032).

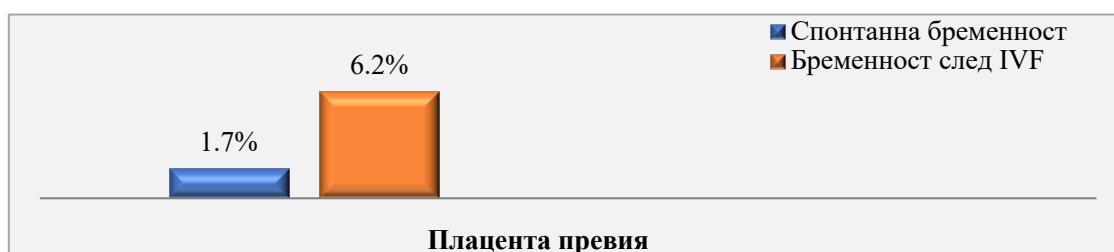
Извод

- Бременностите след IVF се асоциират с по-висока честота на гестационен диабет.

IV.4.3 Плацента превия

Различни форми на плацента превия бяха наблюдавани в 25(6,2%) от случаите на бременни след IVF в група I спрямо 9(1,7%) в контролната група със спонтанни бременности($p<0,001$)(фиг.№8).

Фиг.№8 Честота на плацента превия при спонтанни и IVF бременности



Изследвахме разпределението на плацента превия според възрастта, която се счита за допълнителен рисков фактор за тази патология. По-високата честота на плацента превия при IVF бременните се запази във възрастта ≤ 35 г., където честотата в IVF групата бременни беше 6,1%(11 случая), а в контролната група 1,4%(6 случая)($p=0,002$). Във възрастта над 35 години нашето проучване не установи статистическа разлика между изследваните групи.

За да определим влиянието на паритета върху честотата на плацента превия разделихме случаите според това дали имат предходни раждания или не. Установихме статистически значимо по-висока честота на плацента превия в групата бременни след IVF както при първескините($p=0,004$), така и при раждали вече жени($p<0,001$).

Влияние на деня на ЕТ върху честотата на плацента превия

По отношение на деня в който се осъществява ембриотрансфера, установихме че при 19 (8,7%) случая има плацента превия при ЕТ на ден 5, спрямо 6 (4,2%) случая при ЕТ на ден 3($p>0,05$).

Обсъждане. Някои автори намират по-висока честота на плацента превия при трансфер на ембрионите на ден 5 след пункцията спрямо трансфер на ден 3. Нашето проучване също установи два пъти по-висока честота на плацента превия когато бременността е от ембриотрансфер на ден 5, спрямо ембриотрансфер на ден 3 след добиването на овоцитите.

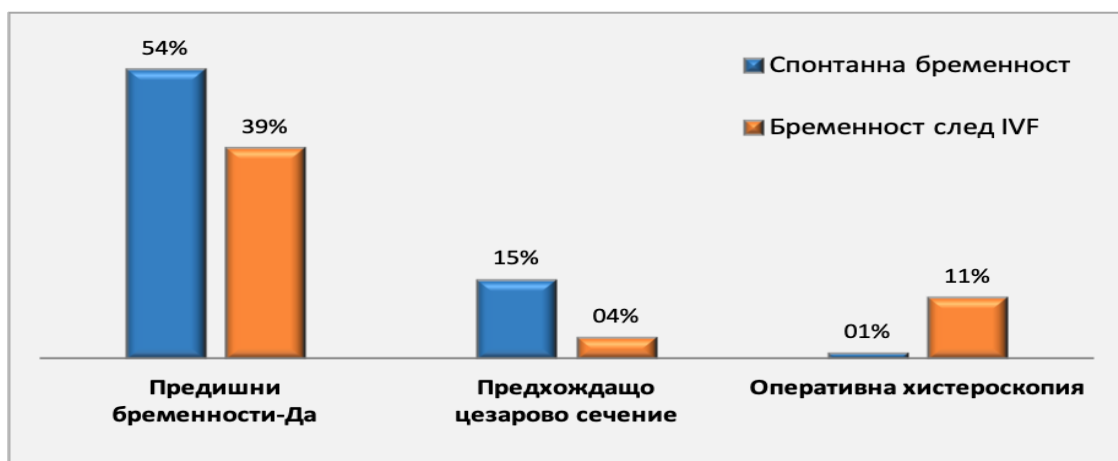
Вид на ембриотрансфера– свеж или FET

За разлика от повечето литературни данни, ние не установихме разлика в честотата на плацента превия сравнявайки случаите с трансфер на замразени ембриони с тези с трансфер на свежи ембриони по време на стимулация.

Разпределение на основни рискови фактори за placenta previa в изследваните групи

Опитахме се да определим разпределението на някои основни рискови фактори за развитие на плацента превия – предхождащо цезарово сечение, предхождащи бременности, предхождащи оперативни вътрематочни манипулации (основно оперативна хистероскопия). Резултатите показаха статистически значимо по-висока честота на предишни цезарови сечения и наличие на предишни бременности в групата със спонтанна концепция, спрямо групата с IVF ($p < 0,001$). Обратно, в групата с IVF бременности честотата на оперативните вътрематочни манипулации е многократно по-висока от тази в контролната група ($p < 0,001$) (фиг. №9).

фиг. №9 Разпределение на рисковите фактори за плацента превия в изследваните групи



Обсъждане. Нашето проучване установи, че някои от основните рискови фактори за развитие на плацента превия се срещат по-рядко в групата бременни след IVF – това са наличието на предхождащо цезарово сечение и наличието на предхождащи бременности. Това разпределение на рисковите фактори е интересно, тъй като до подобни резултати достигат и други автори, които установяват, че общоприетите рискови фактори в общата популация, като предишно раждане или аборт, цезарово сечение или оперативни намеси върху матката, при бременните след IVF като че ли не играят съществена роля. Изглежда, че причините за плацента превия при IVF са различават от тези в общата популация. Не е изключено бременностите след IVF да притежават различен механизъм на плацентация, фетално развитие и растеж. Резултатите от нашето проучване са сходни по отношение на влиянието на някои рискови фактори - предхождащо цезарово сечение и наличието на предишни бременности – установи се по-ниска честота на тези състояния в групата бременни след IVF спрямо спонтанните бременност, докато честотата на вътрематочните манипулации предхождащи бременността(оперативни хистероскопии) се доказва че е по-висока при бременностите след IVF.

Изводи

- Плацента превия се среща по-често при IVF едноплодните бременности спрямо честотата при спонтанни бременности.
- В нашето проучване честотата на плацента превия е по-висока при IVF спрямо спонтанните бременности, но само във възрастта ≤ 35 г.
- Честотата на плацента превия е по-висока при IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните бременности независимо от паритета.
- Ембриотрансфер на ден 5 се явява рисков фактор, водещ до повишаване честотата на плацента превия.
- Не се намира разлика между FET и свеж ET по отношение на рискът от плацента превия.
- Рискови фактори като предишно цезарово сечение и предишни бременности се срещат по-рядко сред IVF бременните, докато оперативна хистероскопия се среща по-често.

IV.4.4 Абрупцио на плацентата

Абрупцио на плацентата имаше при 9 пациента в групата след IVF(2,2%), спрямо 5 пациента(1,0%) в групата със спонтанна бременност($p>0,05$).

Извод

- Абрупцио на плацентата се наблюдава по-често при едноплодните бременности постигнати чрез IVF.

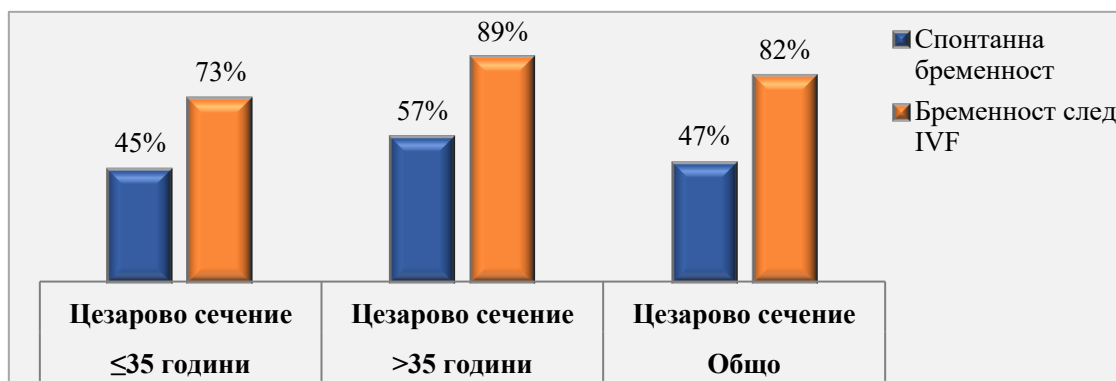
IV.5 Родоразрешение при IVF

IV.5.1 Цезарово сечение

IV.5.1.1 Честота на цезарово сечение. Влияние на факторите възраст и паритет

В групата с бременни след IVF имаше 329(81,8%) цезарови сечения, докато в групата със спонтанни бременности– 248(47,2%), ($p<0,001$). Тъй като средната възраст в IVF групата е по-висока, а възрастта е важен рисков фактор при взимане на решение за начина на родоразрешение независимо от начина на постигане на бременността, решихме да анализираме честотата на цезарово сечение според възрастта на жената. Така разделихме групите на две – до 35 години и над 35 години. Установихме статистически значимо по-висока честота на извършване на цезарово сечение сред IVF бременните и в двете възрастови групи($p<0,001$). Във възрастта ≤ 35 г. имаше 131(72,8%) цезарови сечения в IVF групата и 186(44,6%) в групата със спонтанна бременност. Във възрастта >35 г. в IVF групата имаше 198(89,2%) цезарови сечения спрямо 62(57,4%) при спонтанните бременности.(фиг.№10)

фиг.№10 Честота на цезаровите сечения при IVF и спонтанни бременности. Възрастово разпределение на случаите



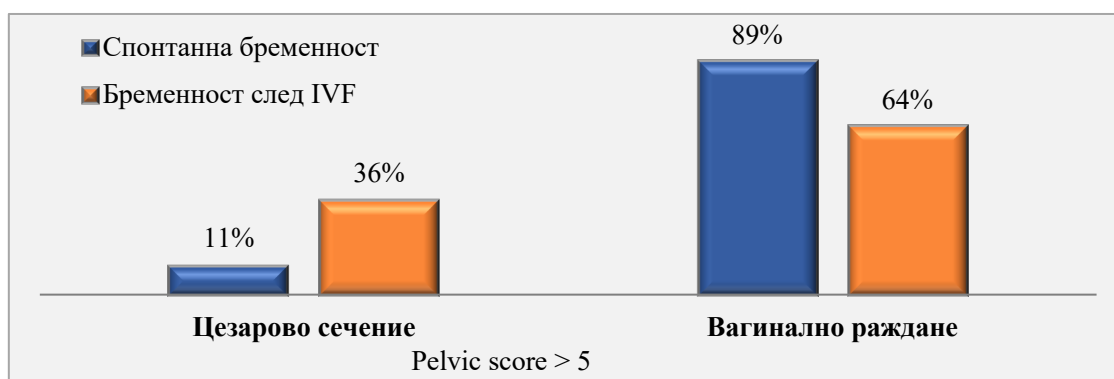
По-висока честота на цезарово сечение се установи при бременностите постигнати чрез IVF и след като се отчете фактора паритет. При първораждащите жени цезарово сечение е извършено на 302(82,7%) жени в групата с IVF спрямо 148(48,8%) жени в групата със спонтанни бременности, докато при жените с предхождащи раждания(общо вагинални и цезарови сечения) цезарово сечение имаше при 27(73%) от бременните след IVF спрямо 100(45,5%) от жените със спонтанна бременност.

При раждалите жени допълнително направихме анализ след изключване на случаите с прекарано в миналото цезарово сечение – 16 жени в IVF групата и 74 жени в групата със спонтанна концепция. Така в двете групи останаха само жени, които са раждали по нормален механизъм. На 12(57,1%) от жените в IVF групата беше извършено цезарово сечение спрямо 33(22,6%) жени в групата със спонтанна бременност.

IV.5.1.2 Цезарово сечение при добър pelvic score

Изследвахме готовността да се води вагинално раждане при бременните след IVF. За целта анализирахме начина на родоразрешение при добър pelvic score (>5). Установихме многократно по-висока честота на цезарово сечение в групата бременни след IVF- 36%(n=27) от случаите, спрямо 11,1%(n=25) в контролната група($p<0,001$)(фиг.№11).

фиг.№11 Честота на цезарово сечение при IVF и спонтанни бременности с добър pelvic score



Обсъждане. Нашето проучване установи значително по-висока честота на цезарово сечение при едноплодните бременности след IVF спрямо спонтанните едноплодни бременности. Цезаровите сечения са повече след IVF независимо от

възрастта на жената. Дори при жени, които имат вагинално раждане в миналото, бременността след IVF води до почти трикратно по-висока честота на цезарово сечение през настоящата бременност спрямо честотата при спонтанна бременност. При добър pelvic score рискът от цезарово сечение при бременност след IVF беше многократно по-висок спрямо рискът при спонтанна бременност. Причините за тези резултати са няколко. От една страна е по-високата загриженост на пациентите бременни след IVF за изхода от бременността и раждането и предпочитанието за раждане чрез елективно цезарово сечение вместо по вагинален път. На много места децата, заченати чрез IVF, особено при по-възрастни първораждащи се считат за “скъпоценни деца”. При тези бременности прагът за взимане на решение за цезарово сечение е по-нисък от този при спонтанна концепция. От друга страна често се наблюдава и липса на желание от страна на акушерите да се водят нормални раждания при жени бременни след IVF. Това може да обясни трикратно по-високата честота на цезаровите сечения при бременности след IVF с добър pelvic score, което установи нашето проучване, както и по-високата честота на цезарово сечение при по-младите жени и при раждания по вагинален път в миналото жени.

Изводи

- Честотата на цезарово сечение е по-висока при IVF спрямо спонтанните едноплодни бременности.
- Честотата остана по-висока и след отчитане влиянието на фактори като възраст и паритет.
- Особено изразена е разликата в честотата на цезарово сечение при жени с прекарано в миналото вагинално раждане.
- Дори при добър pelvic score бременните след IVF по-често се родоразрешават чрез цезарово сечение спрямо бременните със спонтанно настъпили бременности.

IV.5.1.3 Анализ на индикациите “IVF” и „стерилитет“ за цезарово сечение при IVF

Тъй като стерилитета става честа индикация за оперативно родоразрешение при бременните след IVF, направихме анализ на индикациите за цезарово сечение свързани със стерилитет. В 19 случая (4,73%) IVF и стерилитет са били единствена

индикация за цезарово сечение. В други 83(20,7%) случая пък IVF и стерилитет не са били единствена индикация за цезарово сечение, но са станали водеща(първа) индикация. Когато IVF и стерилитет са водеща индикация за цезаровото сечение, втората индикация най-често е възраст - 40% от случаите.

Изводи

- IVF и стерилитет често стават единствена или водеща индикация за родоразрешение чрез цезарово сечение при бременните след IVF.
- Нерядко допълнителните индикации се включват само за да се засилят индикации като IVF и стерилитет.

IV.5.1.4 Седалищно предлежание при IVF

Друга възможна причина за по-често извършване на цезарово сечение при бременните след IVF е установената от някои автори по-висока честота на седалищно предлежание. В групата бременни след IVF случаите с раждане при седалищно предлежание бяха 44 (10,9%) спрямо 24(4,6%) в контролната група($p < 0,001$).

Извод

- Седалищно предлежание се наблюдава повече от два пъти по-често при едноплодните IVF бременности.

IV.5.1.5 Гестационен срок при планово родоразрешение. Ятрогенно влияние.

За да определим дали има ятрогенно по-ранно родоразрешение при бременностите след IVF изследвахме гестационния срок при който се родоразрешават планово бременните. В групата с бременни след IVF средната продължителност на бременността при планово родоразрешение е била 264,74 дни, спрямо 267,02 дни при спонтанните бременности. Разликата от 2,28 дни е със статистическа значимост($p = 0,017$).

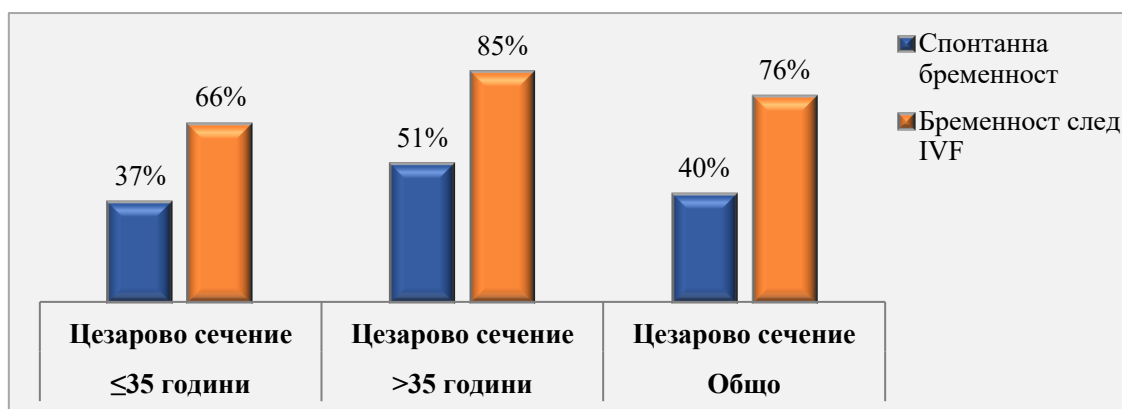
Извод

- Бременностите след IVF са средно с 2,28 дни по-кратки спрямо спонтанните бременности при родоразрешение чрез планово цезарово сечение.

IV.5.1.6 Цезарово сечение при „нискорискови“ пациенти

В нашето проучване доказахме, че някои усложнения на бременността, които често стават индикация за родоразрешение чрез цезарово сечение, са по-чести при бременни след IVF. Това са прееклампися, гестационен диабет, плацента превия, абрупцио на плацентата. За да определим по-точно влиянието на IVF върху начина на родоразрешение анализирахме случаите в група II, получена след изключване на тези усложнения на бременността. Тъй като тези усложнения нерядко водят до фетално страдание, то от тази група изключихме и случаите с фетално страдание свързано с тези усложнения. Установихме статистическа разлика между двете групи с превес на повече цезарови сечения в групата бременни след IVF, дори и след възрастово разделение на случаите($p < 0,001$)(фиг.№12). Разлика между планови и спешни операции в двете групи отново не се установи.

фиг.№12 Честота на цезаровите сечения при IVF и спонтанни бременности



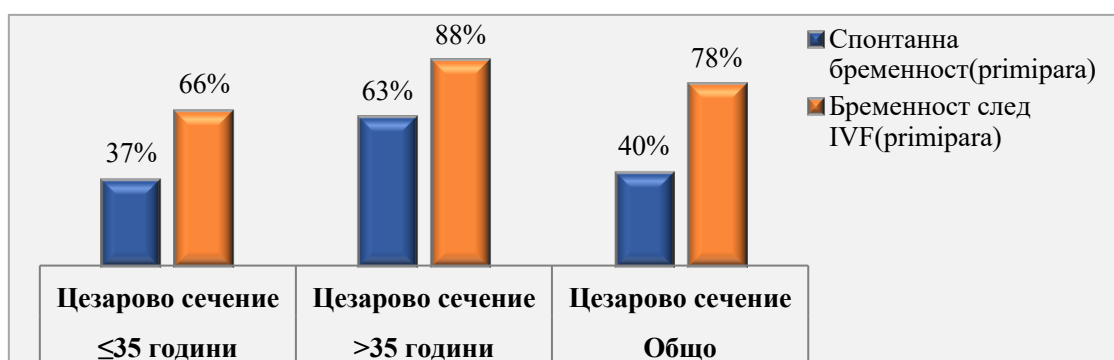
Допълнително изследвахме честотата на цезаровите сечения между двете групи като преди това направихме подгрупи според паритета. Установихме по-висока честота на цезарово сечение както при първескините($p < 0,001$), така и при раждалите жени($p = 0,037$) след IVF спрямо тези в контролната група. При първораждащите жени цезарово сечение е извършено на 219(77,7%) жени в групата с IVF спрямо 104(40,2%) жени в групата със спонтанни бременности, докато при жените с предхождащи раждания(вагинални и цезарови сечения) цезарово сечение имаше при 16(61,5%) от бременните след IVF спрямо 80(40%) от жените със спонтанна бременност.

При раждалите жени отново изключихме случаите с прекарано в миналото цезарово сечение – 10 жени в IVF групата и 62 жени в групата със спонтанна концепция. Така в двете групи останаха само жени, които са раждали по нормален

механизъм. На 6(42,9%) от жените в IVF групата беше извършено цезарово сечение спрямо 23(17,3%) жени в групата със спонтанна бременност.

За да изследваме едновременно влиянието на паритета и възрастта изследвахме първораждащите жени в двете групи. Установихме по-висока честота на цезарово сечение при първескините след IVF както във възрастта над 35 години, така и в по-младата възраст спрямо тези със спонтанно настъпили бременности(фиг.№13).

фиг.№13 Честота на цезарово сечение при IVF и спонтанни бременности при първораждащи жени



Обсъждане. Установената близо два пъти по-висока честота на цезарово сечение при бременните след IVF спрямо спонтанно настъпилите бременности съвпада с резултатите от някои големи анализи. Дори след изключване на някои от големите и чести рискови фактори за извършване на цезарово сечение, честотата им при IVF бременните остава значително по-висока спрямо тази при спонтанните бременности. След отчитане на паритета и анализиране само на първораждащите жени, разликата между IVF и спонтанните бременности по отношение на честотата на цезарово сечение се запази както във възрастта над 35 години, така също и при по-младите жени. По-високата честота на цезаровите сечения при IVF бременните може частично да се обясни както с по-честите усложнения при тези бременности, каквито и нашето проучване установи, така и с по-високата възраст на жените. Доказахме обаче, че дори след отчитане на тези фактори, разликата между двете групи се запази с непропорционално по-висока честота на цезарово сечение в IVF групата.

Извод

- Честотата на цезарово сечение при едноплодните IVF бременности е по-висока спрямо тази при спонтанните едноплодни бременности дори при липсата на акушерски усложнения.

IV.5.2 Вагинално раждане

IV.5.2.1 Оперативно вагинално раждане

Нашето проучване установи честота на оперативно вагинално раждане при бременностите след IVF 18,5%(n=15), а при спонтанните едноплодни бременности 9,1%(n=25), (p=0,018).

При внимателно разглеждане на случаите с оперативно вагинално раждане намерихме интересни факти. В групата бременни след IVF всички бременности са доносени и без акушерски усложнения с изключение на една жена с гестационен диабет. В групата със спонтанни бременности едно от ражданията е прематурно, а други две жени са с гестационен диабет. Нито едно от новородените след IVF не е имало АПГАР<7 при раждането и не е постъпвало в ДИО. В групата със спонтанна бременност 5 от новородените са били с АПГАР<7 при раждането и са постъпили в ДИО. В групата бременни след IVF преобладаващата индикация за ОВР е спадане на детските сърдечни тонове - 8 случая(53,3%), докато при спонтанните бременности тази индикация се среща едва при 4 жени(16%). Два от случаите при спонтанните бременности с индикация спадане на ДСТ са с АПГАР 1 мин. и 5 мин. 6/6 и 7/7. Едното новородено е прието в ДИО за 13 дни, а другото – за 3 дни. Тези резултати може да доведат до предположението, че употребата на ОВР при IVF бременните се прилага по-рано в хода на раждането поради страх от усложнения за плода, което води до по-добро състояние на новороденото оценено с АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането. Най-вероятно дори леки отклонения от мониторинния запис по време на раждането водят до преминаване към ОВР. ОВР при IVF бременностите от друга страна не може да обясни по-високия дял на новородените с АПГАР<7 на 1-ва минута след раждането, което нашето проучване установи.

Извод

- IVF се свързва с по-висока честота на оперативно вагинално раждане

IV.5.2.2 Индукция на раждането

При анализиране на случаите с индукция на раждането установихме по-ниска честота при IVF бременностите. В групата бременни след IVF индукция на раждането имаше при 2,4%(n=2) от случаите, спрямо 6,5%(18) при спонтанните бременности ($p>0,05$).

За разлика от резултатите на повечето автори цитирани в литературния обзор, които намират по-висока честота на индукция на раждането при IVF бременностите, нашето проучване установи противоположни резултати. При нас индукция на раждането се наблюдава много по-рядко при бременности след IVF спрямо спонтанни едноплодни бременности. Причината се крие най-вероятно в по-високата честота на цезарово сечение в тази група. Когато раждането не започне спонтанно много по-често се преминава към елективно цезарово сечение и индукция на раждането не е метод на избор при тези пациенти.

Извод

- При едноплодните бременности след IVF много по-рядко се извършва индукция на раждането спрямо спонтанните едноплодни бременности.

IV.5.2.3 Усложнения в третия период на раждането

При бременностите след IVF установихме мануална екстракция на плацентата в 3,8%(n=3) от случаите, спрямо 1,1%(n=3) при спонтанните бременности ($p>0,05$).

Нашето проучване установи по-висока честота на мануална екстракция на плацентата при вагинално раждане, каквато намират и цитираните в обзора автори. И в двете групи има по два случая на мануална екстракция на плацентата поради задържане на плацентата >30 мин. след раждането без да има абнормно генитално кървене. Има и по един случай на пациенти родили плод без макрозомия и без да има данни за протрахиране на раждането, както и без използване на вакуум-екстрактор или форцепс. Ражданията са на фона на епидурално обезболяване, при което мануалната екстракция на плацентата е предприета поради хипотонично кървене скоро след раждането на плода. И двата случая са завършили с обща кръвозагуба от 1000 мл.

IV.5.3 Кръвозагуба при раждането

Изследвахме кръвозагубата при раждането при всички бременни след IVF и ги сравнихме със спонтанните бременности. При анализиране на случаите родили с цезарово сечение установихме статистически значима по-висока кръвозагуба при бременните след IVF спрямо контролната група. Средната кръвозагуба при бременните след IVF беше 542,08 мл., спрямо 492,54 мл. в контролната група($p=0,008$). При вагиналните раждания разлика в кръвозагубата между двете групи не се установи.

Анализирахме случаите при които е направено цезарово сечение по отношение на честотата на патологична кръвозагуба(>1000 мл.). Установихме патологична кръвозагуба при 20 случая(6,07%) в IVF групата, спрямо 5(2%) случая в контролната група($p=0,018$).

Направихме анализ на случаите с патологична кръвозагуба в двете групи. При IVF бременните установихме 13 случая с различни форми на плацента превия с кръвозагуба >1000 мл., както и един случай с абрупцио на плацентата. При изследване на групата със спонтанни бременности установихме 4 случая с кръвозагуба >1000 мл. и диагноза плацента превия. Тези резултати показват, че случаите с патологична кръвозагуба при цезарово сечение се дължат най-вече на патология от страна на плацентата. Тези случаи са много по-чести при IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните бременности и затова случаите на патологична кръвозагуба в тази група са много повече.

Изводи

- Средната кръвозагуба при цезарово сечение при едноплодните бременности след IVF е по-висока от тази при спонтанните бременности.
- Цезаровото сечение при едноплодните бременности след IVF носи три пъти по-висок риск от кръвозагуба >1000 мл. спрямо рискът при спонтанните едноплодни бременности.
- Най-вероятно причината за по-голямата кръвозагуба е по-високата честота на плацентарна патология при IVF бременностите – плацента превия и абрупцио на плацентата.

Тъй като в литературата най-ползвания индикатор за тежка майчина заболяемост е нуждата от кръвопреливане, изследвахме този показател в двете

групи. Кръвопреливане след цезарово сечение също се е наложило при 20(6,07%) случая след IVF спрямо 5(2,0%) случая в контролната група($p=0,018$).

Извод

- Честотата на кръвопреливане след цезарово сечение при едноплодни IVF бременности е по-висока от тази при спонтанните едноплодни бременности.

Нашето проучване установи значително по-висока честота на цезарово сечение при IVF едноплодните бременности, сравнени със спонтанно възникналите. Тези резултати съвпадат с изводите на повечето автори в литературния обзор. Отчетохме влиянието на акушерските усложнения които се срещат по-често след IVF, но въпреки това IVF бременностите останаха с по-висока честота на родоразрешение чрез *sectio caesarea*. Отчитането на някои специфични особености на IVF групата като по-висока средна възраст не доведе до изчезване на разликата между двете групи а напротив, доказа се че във всички възрастови групи цезаровите сечения са повече при IVF бременностите. По-висок дял на акушерска спешност също не се доказва в IVF групата – не намерихме разлика между двете групи по отношение на това планово или спешно е било цезаровото сечение. От друга страна много висок е дялът на относителните индикации за цезарово сечение – IVF, стерилитет, възраст. Установихме повече от два пъти по-висока честота на седалищно предлежание в IVF групата, но само това не може да обясни значително по-високия дял на цезаровите сечения сред IVF бременните. Причини най-вероятно възникват както от страна на желанието на пациента за раждане с цезарово сечение, така и поради по-високата загриженост на самите лекари, възприемащи тези бременности като по-рискови. Димитров А., 2003, установява, че когато раждането при бременни след IVF се извършва не от екипа осъществил процедурата а от дежурните лекари, честотата на цезарово сечение е много по-ниска спрямо честотата при другите случаи със стерилитет. При тези пациенти начинът на раждане е главно медицински обоснован. Това води до предположение, че при жените със стерилитет не само медицинските причини оказват влияние върху начина на раждане, но и социално-емоционални фактори. Не бива да забравяме обаче, че цезаровото сечение се свързва с повишена заболеваемост и смъртност при майката, затова усилията трябва да са насочени към оптимизиране на тяхната честота и при IVF бременните. Нашето проучване не установи по-

висока кръвозагуба при вагиналните раждания след IVF. Причините за това не са ясни, но може да се дължат на много високия дял на цезаровите сечение при IVF бременните. Може да се предположи, че за вагинално раждане се пускат само бременните без съществени отклонения в протичането на бременността и с добър прогрес на раждането, поради което и усложненията свързани с кръвозагуба са по-редки. При цезаровите сечения логично кръвозагубата беше по-висока в IVF групата главно поради многократно по-високата честота на плацента превия в тази група.

IV.6 Състояние на новороденото

За да определим влиянието на асистираната репродукция анализирахме и показателите касаещи състоянието на новороденото. Показателите които използвахме са АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането, съотношение на новородените с АПГАР<7 на съответната минута и нуждата от престой на новороденото в ДИО. Оценихме и SGA според морфологичните характеристики на новороденото.

IV.6.1 АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането

Стойностите на АПГАР на първата минута най-добре отразяват ефекта на начина на раждане върху новороденото и същевременно ориентира за обема на евентуалните реанимационни мерки, докато АПГАР на петата минута има по-добро прогностично значение за бъдещото развитие на новороденото.

Като изследвахме АПГАР на новородените на 1-ва и 5-та минута след раждането в група I, установихме статистически значимо по-ниски стойности на този показател в групата бременни след IVF както на 1-ва ($p<0,001$), така и на 5-та минута ($p=0,020$) след раждането(Таблица№6).

Таблица№6 АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането при спонтанни и IVF бременности в група I

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
АПГАР 1 мин.	Спонтанна бременност	523	7,00	7,00	1,26	0,00	9,00	<0,001
	Бременност след IVF	402	6,78	7,00	1,18	0,00	9,00	

АПГАР 5 мин.	Спонтанна бременност	523	8,30	9,00	1,20	0,00	10,00	0,020
	Бременност след IVF	402	8,16	8,00	1,30	0,00	10,00	

Определихме влиянието на начина на родоразрешение върху АПГАР. При родоразрешение чрез цезарово сечение разлика между IVF и спонтанните бременности не се установи по отношение на АПГАР на 1-ва и 5-та минута. При вагиналните раждания се установиха по-ниски стойности на АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането при IVF - 6,56 и 8,01 съответно, спрямо спонтанните бременности - 7,18 и 8,43 съответно.

Извод

- IVF едноплодните бременности имат по-ниски стойности на АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането спрямо спонтанните едноплодни бременности, но само при вагинално раждане.

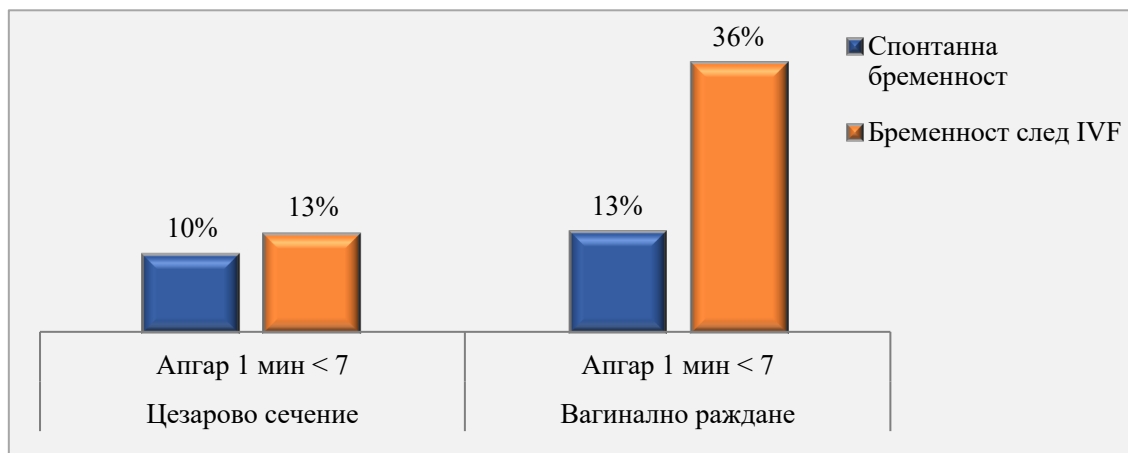
IV.6.2 АПГАР<7 на 1-ва и 5-та минута след раждането

За да определим още по-точно влиянието на начина на родоразрешение върху състоянието на новороденото анализирахме случаите с АПГАР<7 при вагинално раждане и цезарово сечение. Установихме по-висока честота на новородени с АПГАР<7 на 1-ва минута след раждането при IVF бременните спрямо спонтанните бременности но само при вагинално раждане. При цезарово сечение разлика между групите не се установи. Разлика в броя на случаите с АПГАР<7 на 5-та минута между групите не се установи независимо от начина на родоразрешение. Резултатите касаят както група I, така и група III от нашето проучване ($p < 0,001$) (фиг.№14 и фиг.№15).

фиг.№14 АПГАР<7 на 1-ва минута след раждането при IVF и спонтанни бременности според вида на раждането – група I



фиг.№15 АПГАР<7 на 1-ва минута след раждането при IVF и спонтанни бременности според вида на раждането - Група III



При вагиналните раждания след IVF в група I имаше 25 новородени с АПГАР<7 на първата минута, спрямо 38 случая в групата със спонтанни бременности. 20 от новородените(80%) в IVF групата бяха недоносени, спрямо 21 от новородените(55,2%) в групата със спонтанни бременности. Тези резултати дават основание да се предположи, че недоносеността при едноплодните IVF бременности е водеща причина за по-ниския АПГАР на 1-ва минута след вагинално раждане. Тъй като не установихме разлика между двете групи по отношение на АПГАР<7 на 5-та минута обаче можем да предположим, че няма разлика в далечната прогноза на новороденото между IVF и спонтанните бременности.

При родоразрешение чрез цезарово сечение не се намира разлика в състоянието на новороденото оценено чрез АПГАР<7 на 1-ва и 5-та минута между IVF и спонтанни бременности. Това касае както група I, така и група III. По този показател нашето проучване потвърди изводите, направени от други автори.

Нашите резултати показват, че въпреки по-честите усложнения на бременността при IVF бременните, когато родоразрешението е чрез цезарово сечение то е навременно и това води до липса на разлика по отношение на АПГАР<7 между IVF и спонтанните бременности. При вагинално раждане въпреки по-високата честота на АПГАР<7 на 1-ва минута след раждането, разлика между бременностите на 5-та минута не се установява, което показва липса на разлика в далечната прогноза на новороденото между спонтанните и IVF бременности.

Изводи

- Нашето проучване установи по-висока честота на АПГАР<7 на първа минута след раждането при вагинално родените деца след IVF и липса на разлика на 5-та минута. Тази разлика се дължи основно на по-високия дял на недоносените новородени при IVF.
- При цезарово сечение разлика между спонтанните и IVF бременностите по отношение на АПГАР <7 на 1-ва и 5-та минута не се установи. Разлика няма дори след изключване на някои усложнения на бременността(група III).

IV.6.3 Престой на новороденото в ДИО

В група I се наблюдава престой в ДИО на 18,3%(n=96) от новородените след спонтанна бременност, докато при IVF новородените този процент е 26,4%(n=106), (p=0,003). След изключване на случаите с усложнения на бременността и рискови фактори за предтерминно раждане(група III), статистическа разлика между IVF и спонтанните бременности не се установи по отношение на броя на новородените, преминали през ДИО(p>0,05).

Изводи

- Новородените след IVF едноплодни бременности показват по-висока честота на престой в ДИО спрямо спонтанните едноплодни бременности.
- Съществен принос за тази разлика имат повишените акушерски усложнения и по-високия дял на предтерминно раждане при IVF бременностите.

IV.6.5 Хипотрофия на новороденото

За да определим влиянието на асистираната репродукция върху раждането на малки за гестационната възраст деца изследвахме група IV. Установихме хипотрофия на новороденото в 28(8,4%) случая сред IVF бременните спрямо 20(4,1%) случая в контролната група($p=0,009$).

Извод

- Според получените резултати IVF се явява рисков фактор за интраутеринна хипотрофия на плода(SGA).

За да определим по-точно влиянието на IVF върху SGA изследвахме някои елементи от процедурата и влиянието им върху честотата на SGA.

IV.6.5.1 Брой на трансферираните ембриони.

Установихме 1,1%($n=1$) SGA в групата с трансфер на един ембрион и 12,4%($n=26$) в групата с повече от един върнат ембрион($p=0,002$). Разликата между двете групи остана със статистическа значимост и след разделяне по възраст.

Обсъждане. Резултатите убедително доказват, че трансферирането на повече ембриони в матката се явява рисков фактор за раждане на малки за гестационната възраст новородени при едноплодните бременности, постигнати чрез IVF, и то независимо от възрастта на жената. Тези резултати може да са аргумент за ембриотрансфер на по-малък брой ембриони при IVF процедурите при пациенти с добра прогноза.

Извод

- Нашето проучване установи по-висока честота на SGA при трансфер на повече от един ембрион в матката при извършване на IVF.

IV.6.5.2 Наличие на изчезващ близък

Установихме 4,8%($n=12$) SGA в групата IVF бременности без изчезващ близък и 30%($n=15$) SGA при IVF бременностите с наличие на изчезващ близък без да се взема предвид срокът в който спира развитието си втория плоден сак($p<0,001$)(фиг.№39). Разликата между двете групи се запази и след разделяне на случаите по възраст и паритет. При анализиране на случаите според срока в който втория плоден сак е спрял развитието си, нашето проучване не установи статистическа разлика по отношение на SGA между изследваните групи когато

това се е случило преди 8-ма гестационна седмица. Когато втория плоден сак е спрял своето развитие след 8-ма г.с. SGA се наблюдава в 50%(n=14) от случаите ($p<0,001$)(фиг.№16).

фиг.№16 Честота на SGA при наличие на изчезващ близък. Влияние на гестационния срок на „изчезване“ върху SGA



Разликата между групите- без изчезващ близък и с изчезващ близък след 8-ма г.с. по отношение на SGA се запази и при отчитане на фактори като възраст и паритет.

Обсъждане.Наличието на изчезващ близък е рисков фактор за SGA при бременни след IVF. Рискът е значим, когато втория плоден сак спира развитието си след 8-ма гестационна седмица. Дори след отчитане на фактори като възраст и паритет разликата между групите със и без изчезващ близък остана значима. Изследвайки всички случаи с хипотрофия на новороденото нашето проучване установи честота сходна с тази в някои проучвания.

Изводи

- В нашето проучване наличието на изчезващ близък е водещ рисков фактор за SGA при едноплодните IVF бременности.
- Рискът за SGA е по-голям при изчезване на втория плоден сак след 8-ма гестационна седмица.

IV.6.5.3 Ембриотрансфер – свеж или FET

Установихме 11,7%(n=22) SGA в групата бременни след IVF с контролирана овариална хиперстимулация и свеж ET и 3,3%(n=3) SGA когато бременностите са от IVF процедура с трансфер на замразени ембриони без предшестваща хормонална стимулация($p=0,022$). Когато направихме възрастово разпределение

статистическата разлика между групите се запази само във възрастта ≤ 35 години ($p=0,036$) (таблица №7).

Таблица №7 Разпределение на случаите с SGA според вида на ЕТ и възрастта на жената

Възрастова група	Хипотрофия на новороденото	Бременност след КОХС n(%)	FET n(%)	Общо n(%)	p
≤ 35 г.	Не	81 (89,0)	37 (100)	118 (92,2)	0,036
	Да	10 (11,0)	0 (0,0)	10 (7,8)	
>35 г.	Не	85 (87,6)	50 (94,3)	135 (90,0)	0,190
	Да	12 (12,4)	3 (5,7)	15 (10,0)	
Общо	Не	166 (88,3)	87 (96,7)	253 (91,0)	0,022
	Да	22 (11,7)	3 (3,3)	25 (9,0)	

IV.6.5.4 Свеж ЕТ и FET – сравнение със спонтанни бременности

SGA при бременност след свеж ЕТ при КОХС – сравнение със спонтанна бременност

Сравнихме честотата на SGA при спонтанна бременност с тази при бременност след IVF с овариална стимулация. Установихме честоти 4,1% ($n=20$) и 11,7% ($n=22$) съответно в двете групи ($p<0,001$) (таблица №8). При отчитане на факторите възраст и паритет разликата между групите се запази само във възрастта ≤ 35 години (таблица №8) и при първескините.

Таблица №8 Честота на SGA при спонтанни бременности и такива след КОХС и свеж ЕТ според възрастта на жената

Възрастова група	Хипотрофия на новороденото	Спонтанна бременност n(%)	Бременност след КОХС n(%)	Общо n(%)	p
≤ 35 г.	Не	376 (96,2)	81 (89,0)	457 (94,8)	0,006
	Да	15 (3,8)	10 (11,0)	25 (5,2)	
>35 г.	Не	96 (95,0)	85 (87,6)	181 (91,4)	0,062
	Да	5 (5,0)	12 (12,4)	17 (8,6)	

Общо	Не	472 (95,9)	166 (88,3)	638 (93,8)	<0,001
	Да	20 (4,1)	22 (11,7)	42 (6,2)	

Обсъждане. По-високата честота на SGA в по-младата възраст най-вероятно се дължи на по-силният яйчников отговор към стимулацията при младите жени, което е предпоставка за по-лоши условия за имплантация и развитие на ембриона.

SGA при бременност след FET- сравнение със спонтанна бременност

Сравнихме и честотата на SGA при спонтанна бременност и бременност след IVF с FET. Не установихме статистическа разлика в честотата на SGA в двете групи. Няма разлика и между групите при изследване влиянието на фактори като възраст и паритет.

Обсъждане. Влиянието на овариалната стимулация върху протичането на бременността може да се крие в супрафизиологичното покачване на естрадиоловите нива в организма непосредствено преди имплантацията на ембриона. Това води до модулиране на трофобластната инвазия и плацентарно развитие по време на овариална стимулация при IVF процедурата, докато хормоналните нива при FET са много по-близки до тези при спонтанна концепция поради отсъствието на стимулация. Нашите резултати показаха липса на разлика в честотата на SGA между FET и спонтанните бременности.

Изводи

- Бременностите постигнати по време на стимулация и свеж ЕТ крият по-голям риск от SGA сравнени с тези след FET.
- Рискът от SGA е по-голям при бременности след свеж ЕТ сравнени със спонтанно настъпили бременности.
- Бременностите след FET показват сходен риск от SGA спрямо спонтанно настъпилите бременности.

IV.6.5.5 Вид на оплождането- IVF или ICSI

Нашето проучване не установи разлика в честотата на SGA между групите с класическо IVF и ICSI.

Извод. Видът на оплождането при извършване на IVF не е рисков фактор за SGA

IV.6.5.6 Вид на стерилитета- тубарен или мъжки

Установихме 17,2%(n=10) SGA в групата с тубарен стерилитет спрямо 2,6%(n=1) в групата с мъжки стерилитет във възрастта над 35 години($p=0,028$). Във възрастта под 35 години не се установи разлика между изследваните групи по отношение на SGA.

Извод

- В нашето проучване тубарният стерилитет се явява рисков фактор за SGA при едноплодните бременности постигнати чрез IVF.

V. ИЗВОДИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Едноплодните бременности постигнати чрез IVF показват по-кратка средна продължителност и по-ниско средно тегло на новороденото спрямо спонтанните едноплодни бременности.
2. Едноплодните бременности след IVF носят по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането спрямо спонтанните едноплодни бременности.
3. Рискът от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането е по-висок при ембриотрансфер на повече от един ембрион, при наличие на изчезващ близък след 8-ма гестационна седмица, при бременност след КОХС и свеж ЕТ, при извършване на класическо IVF оплождане и наличие на тубарен фактор за безплодие.
4. Рискът от различни форми на прееклампсия и гестационен диабет е по-висок при едноплодните IVF бременности сравнени със спонтанните.
5. Едноплодните IVF бременности крият по-висок риск от развитие на плацента превия и абрупцио на плацентата сравнени със спонтанните едноплодни бременности. Общоприетите рискови фактори за плацента превия като предишно цезарово сечение и предишни бременности играят по-слаба роля за развитието на тази патология при IVF бременните.
6. Честотата на цезарово сечение е непропорционално по-висока при IVF спрямо спонтанните едноплодни бременности. Голям дял имат относителните индикации за секцио. Кръвозагубата при тях и нуждата от кръвопреливане са по-високи, главно поради по-честите случаи с плацентарна патология.
7. Вагиналното раждане след IVF носи по-висок риск от оперативно вагинално раждане и усложнения в третия период на раждането.
8. По-лошият изход за новороденото след IVF се дължи основно на по-честите усложнения на бременността и предтерминно раждане. Далечната прогноза

за новороденото не показва разлика при IVF и спонтанни едноплодни бременности.

9. SGA се среща по-често при IVF бременностите. Фактори, които водят до повишаване честотата на SGA са по-големият брой трансферирани в матката ембриони, наличието на изчезващ близък след 8-ма г.с., КОХС със свеж ЕТ и тубарен фактор за безплодие.

VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научно-теоретични приноси

1. За първи път у нас е направено проучване сравняващо изхода на IVF и спонтанно настъпили едноплодни бременности
2. Определена е честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при едноплодните IVF бременности
3. Оценен е рискът от прееклампсия и гестационен диабет при едноплодните бременности след IVF
4. Направен е подробен анализ на начина на родоразрешение и усложненията при различните методи за раждане при IVF едноплодните бременности
5. Оценено е състоянието на новороденото и SGA при бременностите с един плод настъпили чрез IVF

Научно-приложни приноси

6. Анализирано е влиянието на фактори свързани с IVF имащи отношение към предтерминното раждане и ниско тегло при раждането и са дадени насоки за практиката.

VII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ

1. **Славов С.**, Г. Златков, А. Николов. Плацентарна патология при едноплодна бременност след Ин витро фертилизация. Акуш. и гинекол., 2019, volume. 58, стр.3-9.
2. **Славов С.**, Г. Златков, А. Николов. Предтерминно раждане при едноплодна бременност след Ин витро фертилизация. Акуш. и гинекол., 2019, volume. 58, стр.9-15.
3. Маринов Б., Е. Пирнарева, **С. Славов**, Г. Димитров. Прогноза и поведение при жени в рискова бременност след асистирана репродукция(многоплодна бременност). , Акуш. и гинекол., 2018, volume 57, suppl.1., стр.58-63.
4. **Slavov S.**, V. Karamisheva, A. Nikolov. Influence of vanishing twin syndrome on outcome of singleton pregnancies achieved by In vitro fertilization., 2019, "Доклади на Българската академия на науките" (Comptes rendus de l'Acad'emie bulgare des Sciences), подпечат.

УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Славов С.**, Г. Златков, А. Николов. Синдром на изчезващия близък и влиянието му върху изхода от едноплодни бременности, постигнати чрез Ин витро фертилизация. XIV Национален конгрес по акушерство и гинекология, VI национален конгрес на акушерките, Пловдив, 26-29.10.2017.
2. **Славов С.**, Г. Златков, А. Николов. Плацентарна патология при едноплодна бременност след асистирана репродукция. XXXVI национална акушерска конференция, XIV национална конференция на акушерките, комплекс„Ривиера“, 21-24.06.2018.
3. **Славов С.**, Г. Златков, А. Николов. Предтерминно раждане при едноплодна бременност след асистирана репродукция. XXXVI национална акушерска

конференция, XIV национална конференция на акушерките, комплекс „Ривиера“, 21-24.06.2018.

4. **Славов С., А. Николов.** Цезарово сечение при едноплодна бременност след IVF. XXXVII национална акушерска конференция, XV национална конференция на акушерките, комплекс „Ривиера“, 20-23.06.2019.