

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИЛЬЧЕНКО ОЛЕСЯ АНДРЕЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ПРЕРЫВАНИЯ ГЕСТАЦИИ
У ЖЕНЩИН, ПРОШЕДШИХ ЦИКЛ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО)**

3.1.4 Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Л.С. Целкович

Самара – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Неразвивающаяся беременность	13
1.2. Диагностика неразвивающейся беременности	15
1.3. Причины неразвивающейся беременности	16
1.4. Генетические и хромосомные аномалии эмбриона	17
1.5. Патология эндометрия как фактор невынашивания беременности	19
1.6. Тромбофилические нарушения в патогенезе невынашивания беременности	21
1.7. Многоплодная беременность	27
1.8. Иммунологические и инфекционные факторы невынашивания беременности	28
1.9. Эндокринные причины потери беременности	31
1.10. Уровень прогестерона и эффективность ЭКО	33
1.11. Мужской фактор бесплодия в эпоху ВРТ	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Группы пациенток, прошедших цикл экстракорпорального	
2.2. Методы проведенного исследования	42
Глава 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО	

Глава 4. ОСОБЕННОСТИ НЕВЫНАШИВАНИЯ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	65
4.1. Невынашивание индуцированной беременности в первом триместре	65
4.2. Невынашивание индуцированной беременности во втором триместре	69
4.3. Невынашивание индуцированной беременности в третьем триместре	76
4.4. Индуцированная беременность у женщин группы сравнения	79
Глава 5. РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ДАЛЬНЕЙШИХ ГЕСТАЦИОННЫХ ПОТЕРЬ ПОСЛЕ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ПРЕРЫВАНИЯ (ЗАМИРАНИЯ) ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	83
5.1. Реабилитация после потери индуцированной беременности.....	83
5.2. Прегравидарная подготовка к индуцированной беременности	84
5.3. Оптимизация мер профилактики невынашивания беременности	92
Заключение	94
Выводы	115
Практические рекомендации.....	118
Перспективы дальнейшей разработки темы	119
Библиографический список	120
Список сокращений	141
Приложения.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), и в первую очередь экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), давно и прочно вошли в медицинскую практику и с успехом применяются для лечения бесплодия в разных клиниках страны. С течением времени, по мере совершенствования методов ЭКО и ИКСИ в результате анализа причин неудачных попыток оплодотворения, растут показатели их эффективности: отмечается увеличение не только числа проведенных циклов, но и количества наступивших беременностей. Так, по данным некоторых авторов (Корсак В.С., 2009; Рудакова Е.Б., 2015, Липатова И.С., Тезиков Ю.В., 2018), эффективность ЭКО в последние годы повысилась до 38%, ИКСИ – до 36,2%, донорства ооцитов – до 46,6%.

В 2017–2018 годах доля ЭКО-детей от общего количества новорожденных россиян составила 0,7–1,5% (в зависимости от региона страны). (<https://o-krohe.ru/vrt/eko/vsya-statistika/>)

Однако серьезной и пока не решенной проблемой остается **невынашивание беременности после экстракорпорального оплодотворения**. По данным различных авторов, частота невынашивания после переноса эмбрионов (ПЭ) варьирует от 18,5 до 32%. Как утверждают авторитетные исследователи, более 50% беременных после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов сталкиваются с этой проблемой (Сидельникова В.М., 2005, Радзинский В.Е., 2009, Балтер Р.Б., 2019, Целкович Л.С., 2019 и др.). При этом потеря более половины беременностей происходит на самых ранних сроках (до 10 недель), в период начавшегося, но не закончившегося успешно процесса имплантации (Ильченко О.А., 2019).

Степень разработанности темы исследования.

Несмотря на пристальный интерес исследователей к проблемам невынашивания после применения ВРТ, их попытки выделить факторы риска, влияющие на результативность программ ЭКО, прогнозирование исхода программы

даже у молодых пациенток с хорошим овариальным резервом представляет сложность. До сих пор не сформулированы достоверные критерии риска прекращения развития беременности у пациенток после ЭКО (Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю. и др., 2015).

Всё это диктует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на определение предикторов невынашивания беременности после цикла экстракорпорального оплодотворения и профилактику гестационных потерь, что важно для экономического обоснования целесообразности реализации программ ЭКО, особенно при повторных попытках использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель исследования – выявить причины и разработать меры профилактики невынашивания беременности у женщин после использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Задачи исследования:

1. Изучить данные о репродуктивном здоровье женщин, вступивших в программу ЭКО, особо отметив самопроизвольные выкидыши в анамнезе.
2. Выделить группы сравнения женщин, прошедших ЭКО, с различными исходами беременности. Сравнить репродуктивный потенциал и определить особенности анамнеза пациенток, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения.
3. Определить и ранжировать по степени значимости основные причины самопроизвольного прерывания беременности у женщин после ЭКО.
4. Разработать компьютерную программу, позволяющую в режиме онлайн на основе данных обследования определять степень риска самопроизвольного прерывания беременности, прогнозировать ее исход у женщин, вступающих в протокол ЭКО, и выдавать пациентке необходимые рекомендации на этапе прегравидарной подготовки.
5. Обосновать алгоритм и оценить эффективность прегравидарной подготовки женщин, вступающих в протокол ЭКО, с учетом рисков невынашивания беременности.

6. Сформулировать и внедрить в клиническую практику критерии невынашивания беременности, наступившей в результате ЭКО.

Научная новизна работы.

Впервые проведено комплексное исследование причин невынашивания беременности у женщин, прошедших процедуру ЭКО, учитывающее помимо социальных и медицинских причин показатели мужской фертильности.

Предложен комплексный подход к оценке перспектив вынашивания беременности, наступившей в результате ЭКО, основанный на результатах доплерографии маточно-плодового кровотока, морфологического, иммуногистохимического, гормонального исследований. Определена этиологическая структура гестационных потерь второго и третьего триместра.

Впервые представлены предикторы привычного невынашивания беременности после ЭКО, а на их основе – программный продукт «Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО».

Теоретическая и практическая значимость.

Теоретические положения диссертации предопределили создание программного продукта «Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО».

Его использование в рутинной клинической практике позволяет врачу получить объективное заключение о возможности самопроизвольного прерывания (замирания) беременности и мерах предупреждения такого исхода гестации. Указанный программный продукт дает возможность своевременно учесть негативные факторы, влияющие на развитие беременности, назначить необходимое лечение патологии или коррекцию состояния женщины, а в результате снизить риск прерывания гестации после экстракорпорального оплодотворения.

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования базируется на изучении научных публикаций и обобщении литературных данных о невынашивании беременности, в том числе после применения вспомогательных репродуктивных технологий, существующих методах диагностики и лечения заболеваний, обуславливающих прерывание гестации на разных сроках, роли медицинских и социальных факторов в успешном развитии плода.

В соответствии с поставленной целью и задачами намечены этапы исследования, разработан поэтапный план работы, определены объекты и методы исследования. В качестве объектов проспективного клинического исследования выступили 286 бесплодных пациенток, один или несколько раз (не более трех) прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения. Основную группу составили 162 женщины, чья беременность самопроизвольно прервалась (замерла) на разных сроках после имплантации, группу сравнения – 124 пациентки, беременность которых развивалась и закончилась рождением жизнеспособного плода. В составе основной группы была выделена подгруппа пациенток с привычным невынашиванием беременности, в нее вошли 42 женщины из основной группы, чья гестация самопроизвольно прерывалась 2 и более раз (МКБ-10: N96 Привычный выкидыш).

Средний возраст женщин в основной группе составил 32,7(1,7) года, в группе сравнения – 32,3(0,7) года.

В процессе исследования использованы медико-социологические, общеклинические, ультразвуковые (УЗИ и доплерометрия сосудов эндометрия) методы, гистероскопия, гистологическое исследование, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуногистохимический анализ.

Клиническое обследование пациенток включало сбор анамнестических данных, осмотр, ультразвуковое исследование, гормональное обследование, исследование иммунного статуса, по показаниям – генетическое обследование. Обследование мужчин из супружеской пары, где женщина уже имела неразвивающуюся беременность в анамнезе, предусматривало проведение спермограммы с оценкой морфологии по критериям Крюгера, а также с МАР-

тестированием (Ильченко О.А., 2019). Все полученные сведения вносились в анкету (приложение 3).

Для статистической обработки первичных данных применялась программа Statistica 10. Достоверность различий между показателями определялась с использованием t-критерия Стьюдента. Статистическую гипотезу считали достоверной при уровне не менее $p < 0,05$.

Статистический анализ данных, полученных в процессе работы, и выбор статистических методов проводились в соответствии с рекомендациями Т. Ланг, Д. Альтмана (2014) для медицинской статистики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Бесплодие женщин обеих групп, ставшее показанием к ЭКО, развивалось на фоне одних и тех же гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Однако для пациенток с неблагоприятным исходом гестации чаще характерны эндокринные заболевания, воспаления слизистой матки, нарушения системы гемостаза, иммунологические нарушения, аномалии развития матки. У них чаще наблюдались и были более выраженными симптомы угрозы прерывания беременности.

2. Самопроизвольное прекращение (замирание) беременности часто обусловлено обострением (декомпенсацией) при наступлении гестации хронических заболеваний женщины, приведенных в состояние ремиссии в период подготовки к экстракорпоральному оплодотворению.

3. Выявлена достоверная взаимозависимость числа случаев неразвивающейся беременности от количества искусственных абортов и лечебно-диагностических выскабливаний в анамнезе.

Число искусственных абортов в группе пациенток с неразвивавшейся беременностью после ЭКО превышает аналогичный показатель группы женщин с благополучным исходом беременности после ЭКО.

4. Наиболее частыми причинами невынашивания беременности у женщин после проведения ЭКО являлись нарушения формирования хориона, которые проявлялись первичной или вторичной плацентарной недостаточностью.

5. У женщин с неудачными исходами беременности после ЭКО имеются нарушения рецептивности эндометрия, наиболее частыми вариантами из которых являются снижение уровня ПР и ЭР при соотношении ПР/ЭР² или ПР/ЭР < 2 и гиперэкспрессия ЭР в секреторную фазу цикла при соотношении ПР = ЭР или ПР/ЭР < 2.

6. Персонализированная сочетанная терапия в рамках прегравидарной подготовки по предложенному алгоритму позволяет повысить число прогрессирующих беременностей, наступивших в результате ВРТ, до 68,5%.

Апробация результатов исследования.

Основные положения диссертации были представлены на конференциях, на которых рассматривались актуальные проблемы гинекологии и репродукции: Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2018 г.), Международной научно-практической конференции «Междисциплинарность науки как фактор инновационного развития» (Стерлитамак, 2019 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные исследования: Проблемы внедрения результатов и направления развития» (Челябинск, 2019 г.), Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в науке и образовании» (Новосибирск, 2019 г.), Международной научно-практической конференции «Информационные технологии как основа прогрессивных научных исследований» (Пермь, 2020 г.), Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические основы научного прогресса в современном обществе» (Уфа, 2020 г.), Международной научно-практической конференции «Наука в современном обществе: закономерности и тенденции развития» (Омск, 2021 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2019, 2020 гг.).

Положения диссертации также докладывались и обсуждались на кафедральных совещаниях кафедр акушерства и гинекологии № 1 и акушерства и гинекологии ИПО, ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО «Самарский

государственный медицинский университет», на заседаниях и семинарах с врачами и ординаторами.

Диссертационное исследование апробировано на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии института клинической медицины, института педиатрии, института профессионального образования, ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» и врачами МЦ «Династия» (28.02.2022 г.).

Внедрение результатов исследования.

Выводы диссертационного исследования, рекомендации автора и разработанный программный продукт «Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО» используются в лечебно-диагностической работе медицинских учреждений акушерско-гинекологического профиля городского округа Самара, в частности государственного бюджетного учреждения здравоохранения «МЦ Династия», ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 3», ГБУЗ СО СГКБ № 8. Материалы диссертации могут обсуждаться на семинарских занятиях с интернами, клиническими ординаторами, аспирантами, а также в ходе учебного процесса на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО СамГМУ.

Личный вклад автора.

Автором диссертационного исследования проведен ретроспективный анализ историй болезни 286 пациенток, обратившихся в ГБУЗ «МЦ Династия» в 2014–2019 годах с диагнозом «бесплодие». Все они после безуспешного лечения бесплодия традиционными методами получили рекомендацию лечащего врача пройти цикл экстракорпорального оплодотворения.

Для настоящего исследования рандомизированным методом отобраны 286 пациенток, у 162 из которых беременность, наступившая после ЭКО, самопроизвольно прервалась либо замерла на разных сроках. Эти женщины составили основную группу. В группу сравнения вошли 124 пациентки, чья беременность прогрессировала и завершилась рождением живого плода. При этом в группах присутствовали женщины, предпринявшие как первую, так и повторную попытку ЭКО.

У всех пациенток собраны медико-социологические данные по разработанной анкете.

На основе анализа результатов исследования сформулированы предикторы невынашивания беременности после ЭКО, разработан программный продукт, позволяющий в режиме онлайн определять степень риска самопроизвольного прерывания гестации и прогнозировать ее исход.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных при работе над диссертацией научных результатов определяется использованием достаточного количества современных методов исследований, применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу: все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, который непосредственно участвовал в работе на всех этапах исследования. Текст диссертации также написан лично автором.

Связь темы исследования с планом научно-исследовательских работ университета.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии № 2 («Формирование репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиций новых подходов к факторам риска вне беременности, периода гестации, внутриутробного состояния плода и новорожденного, а также индекса соматического и гинекологического здоровья семьи в целом и их зависимость от техногенной нагрузки среды обитания», регистрационный номер 0120080999) и кафедры ультразвуковой диагностики ИПО («Формирование и пренатальная УЗИ-диагностика нарушений репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиции инновационных подходов к факторам риска до, во время беременности и послеродового периода, а также внутриутробного состояния плода и новорожденного. Новые медико-организационные технологии профилактики и лечения», регистрационный номер 121051700031-9).

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пункту 4 (Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности.

Для выполнения исследования диссертантом получен губернский грант в области науки и техники за первое полугодие 2020 года.

Публикации по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано 32 работы в сборниках материалов всероссийских и региональных научно-практических конференций, международной базе данных, из них 5 работ – в научных изданиях, входящих в перечень ВАК РФ, 2 публикации – в журналах Scopus. Получены свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ: «Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО» № 2019661274 от 26.08.2019 г., «Программа для оптимизации мер профилактики и терапии перинатальных осложнений у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей» № 2019667032 от 18.12.2019 г.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, основной части, включающей 5 глав, в том числе 3 главы собственных исследований, заключения, указателя литературы, списка сокращений и приложения.

Работа изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 10 рисунками. Библиографический список содержит 203 наименования литературных источников, из них 161 отечественная работа и 42 зарубежные.

Глава 1. НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Согласно статистическим данным, ежегодно до 20% всех беременностей завершаются самопроизвольным абортom, при этом в структуре невынашивания неуклонно растет доля неразвивающейся беременности.

В структуре причин невынашивания беременности, особенно в первом триместре, как показывают многочисленные исследования, ведущее место занимает замершая беременность, которая, по данным разных авторов, составляет от 40 до 85% случаев [147, 148].

Актуальность проблемы обусловлена не только масштабом репродуктивных потерь, но и неблагоприятным прогнозом: во многих случаях у женщин, в анамнезе которых отмечалась замершая беременность, формируется привычное невынашивание. Большинство случаев невынашивания и неразвивающихся беременностей (до 80%) приходится на I триместр гестации.

1.1. Неразвивающаяся беременность

Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины дает следующее определение неразвивающейся (замершей) беременности: это «патологический симптомокомплекс, включающий нежизнеспособность плода (эмбриона), патологическую инертность миометрия и нарушения в системе гемостаза» [99]. При этом ведущие репродуктологи отмечают: «Замершая беременность – состояние, при котором во всех случаях после точки в диагнозе врач обязан дописать «Хронический эндометрит».

В 2006 году на XVIII Конгрессе FIGO, Международной федерации акушеров-гинекологов (Куала-Лумпур, Малайзия), впервые было предложено счи-

тать неразвивающуюся беременность сочетанной с хроническим эндометритом у 100% пациенток независимо от основной причины прекращения развития гестации. При этом отмечалось, что эндометрит может и не быть причиной неразвивающейся беременности, но воспалительная реакция всегда сопровождает отторжение некротизированных ворсин хориона.

По МКБ-10 неразвивающуюся беременность кодируют следующим образом [99]:

О02.0 Погибшее плодное яйцо и непузырный занос.

О02.1 Несостоявшийся выкидыш. Ранняя гибель плода с задержкой в матке.

При невынашивании беременности возможны два варианта развития событий – прекращение развития гестации и самопроизвольный аборт (выкидыш). Остановка развития гестации чаще всего выявляется на основе данных ультразвукового исследования (УЗИ).

Согласно классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения, невынашивание беременности подразделяют на следующие категории: самопроизвольный выкидыш – потеря беременности в срок до 22 недель (ранние выкидыши – до 12 недель беременности, поздние выкидыши – 12–22 недели), преждевременные роды – прерывание беременности в срок с 22 до 37 полных недель беременности с массой плода более 500 г (22–27 недель – очень ранние преждевременные роды; 28–33 недели – ранние преждевременные роды; 34–37 недель – преждевременные роды).

Диагноз «привычное невынашивание беременности» в России ставится после двух или более самопроизвольных прерываний гестации подряд.

При неразвивающейся (замершей) беременности, как правило, не происходит самостоятельного опорожнения полости матки. Оптимальными способами опорожнения полости матки при такой гестации являются медикаментозный метод, применяемый в срок до 6 недель гестации, и вакуум-аспирация – в срок до 12 недель.

1.2. Диагностика неразвивающейся беременности

Ультразвуковое исследование дает возможность поставить диагноз «неразвивающаяся беременность» задолго до появления жалоб у пациентки. Признаками замершей гестации являются отсутствие эмбриона в полости плодного яйца после 7 недель или отсутствие сердцебиения плода. Однако отсутствие сердцебиения нельзя считать единственным и главным признаком неразвивающейся беременности, поскольку при малом сроке сердцебиений еще не наблюдают.

К числу диагностических критериев неразвивающейся беременности при трансвагинальном УЗИ в I триместре относят:

- копчико-теменной размер плода 7 мм и более, отсутствие сердцебиений;
- средний диаметр плодного яйца 25 мм и более, отсутствие эмбриона;
- отсутствие эмбриона с сердцебиением через 2 недели после того, как УЗИ показало плодное яйцо без желточного мешка;
- отсутствие эмбриона с сердцебиением через 11 суток после того, как УЗИ показало плодное яйцо с желточным мешком [99].

Трансвагинальное УЗИ информативно с 5-й недели беременности. Вагинальный датчик помогает исключить внематочную беременность, визуализировать остатки плодного яйца и т.д.

Ультразвуковое исследование во II и III триместрах выявляет следующие признаки гибели плода: изменение головки, черепицеобразное наложение костей черепа, расхождение краёв костей черепа, уплощение сводов, асимметрия контуров черепа, исчезновение контуров головки, отвисание нижней челюсти, ненормальная ротация и сгибание головки, изменение позвоночника плода – патологическое угловое, дугообразное искривление его отдельных участков, изменение формы грудной клетки, неотчётливые, расплывчатые контуры скелета, •• несоответствие величины плода предполагаемому сроку беременности и др.

Для ранней диагностики замершей беременности помимо трансвагинального УЗИ проводят определение уровня β -хорионического гонадотропина (ХГЧ), синтез которого при физиологической беременности начинается уже через сутки после имплантации. Этот гормон отражает функциональную активность трофобласта. При замершей беременности содержание ХГЧ снижено в 3–9 раз (в зависимости от срока) по сравнению с показателями развивающейся гестации.

Определяют также концентрацию α -фетопротеина (АФП), которая при гибели плода возрастает в 1,5–4 раза, и уровень трофобластического β 1-гликопротеина (маркер плодовой части плаценты) – он, напротив, уменьшается в 6–18 раз.

Концентрация плацентоспецифического α 1-микроглобулина (маркер материнской части плаценты) при замершей беременности примерно в 2,5 раза превышает норму. Содержание прогестерона при неразвивающейся беременности может сохраняться на относительно высоком уровне, а уровень эстрадиола резко снижается.

1.3. Причины неразвивающейся беременности

В настоящее время в литературе описываются различные факторы (как медицинские, так и социальные), оказывающие влияние на развитие гестации и приводящие к невынашиванию беременности.

Основные из них:

- 1) генетические и хромосомные аномалии эмбриона;
- 2) нарушение анатомии половых органов пациентки;
- 3) патология эндометрия;
- 4) нарушения свёртывающей системы крови;
- 5) эндокринные заболевания и нарушения;
- 6) инфекции;
- 7) истмико-цервикальная недостаточность;

- 8) старший или поздний репродуктивный возраст пациентки;
- 9) выкидыши в анамнезе;
- 10) патология спермы (мужской фактор);
- 11) многоплодная беременность в результате ЭКО;
- 12) избыток эмбрионов высокого качества в овариальной когорте (в случае применения ВРТ);
- 13) вредные привычки женщины.

При исключении всех указанных причин генез привычного выкидыша считают неясным (идиопатические). По данным многочисленных исследований, в основе 80% идиопатических выкидышей лежат нераспознанные иммунные нарушения.

Безусловно, на репродуктивные возможности влияют и хронические заболевания женщины – как экстрагенитальные, так и гинекологические, послужившие основой бесплодия. Некоторые исследователи в числе факторов риска невынашивания беременности называют принадлежность к той или иной группе крови. Так, по мнению П.Е. Ланцаковой, «риск неразвивающейся беременности значительно выше у первобеременных с O(Rh-), A(Rh-), B (Rh-) группой крови и у первобеременных женщин с B (Rh+) группой крови» [76].

Рассмотрим медицинские факторы, наиболее часто являющиеся причиной невынашивания беременности у женщин, использовавших вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

1.4. Генетические и хромосомные аномалии эмбриона

Одной из основных причин потерь беременности на ранних сроках исследователи называют генетические и хромосомные аномалии эмбриона, с которыми связано 80% всех случаев невынашивания беременности. В литературе указывается, что у спонтанных абортусов первого триместра беременности частота хромосомных аномалий составляет 60–90% [136, 139]. При этом при по-

вторных потерях частота генетически неполноценных эмбрионов значительно ниже.

Для установления или исключения генетических причин спонтанного прерывания беременности применяется цитогенетический анализ хромосом в абортном материале – хорионе и плаценте.

Чаще всего хромосомные нарушения сводятся к изменению набора хромосом – моносомии, трисомии, полиплоидии, при которых нормальное развитие плода невозможно. В ряде исследований рассматривается влияние на хромосомный набор таких факторов, как количество клеток у эмбриона на 3-й день развития, наличие фрагментации и многоядерных бластомеров.

Широко обсуждается вопрос о том, чаще ли беременность прерывается по причине генетической и хромосомной неполноценности эмбрионов в случае использования ВРТ по сравнению со спонтанным зачатием. По мнению Р.А. Аскерова, использование методов ВРТ не приводит к повышению частоты анеуплоидий эмбриона.

Основываясь на результатах собственного исследования, К.О. Синьков и соавт. отмечают, что наиболее часто встречающаяся хромосомная аномалия у пациенток с неразвивающейся беременностью как после ЭКО, так и после естественного зачатия, – трисомия с вовлечением какой-либо из аутосом [139]. Вместе с тем число полиплоидий при неразвивающейся гестации после ЭКО достоверно меньше, чем при спонтанно наступившей беременности, – 3 и 29% соответственно. Авторы объясняют это отбором гамет для оплодотворения и учетом количества пронуклеусов у зигот. Нарушения по количеству половых хромосом зарегистрированы в 12 и 7% случаев соответственно, сочетанные нарушения – в 21 и 6% случаев. Следовательно, нельзя однозначно расставлять акценты, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Ряд исследователей делает заключение: чем старше женщина, тем выше риск анеуплоидии – изменения кариотипа, при котором число хромосом некратно некратно гаплоидному набору (n) [166, 190]. Основной метод неинвазивной пренатальной диагностики анеуплоидии по крови матери – тест на

определение биохимических маркеров, который рекомендуется проводить дважды в течение беременности. При большой вероятности отклонений в развитии плода выполняется неинвазивный пренатальный ДНК тест после 9 недель беременности.

По данным Американского общества акушеров-гинекологов (ACOG), риск самопроизвольного аборта у женщин в возрасте 20–24 лет составляет 8,9%, 24–30 лет – до 17%, 30–40 лет – до 40%, а в возрасте 45 лет – уже 75% и более [163, 194]. Риск выкидыша после двух потерь беременности достигает 29%, а после трёх – 33%.

С точки зрения Н.В. Долгушиной и соавт., И.В. Кузнецовой и соавт., группу риска по возникновению хромосомной патологии у эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий составляют пациентки с избыточной массой тела и ожирением [71, 72, 95]. По данным Е.Б. Рудаковой и соавт., средний индекс массы тела у пациенток с благополучным исходом беременности составил $24,21 \pm 0,56$ кг/м², в то время как у пациенток с замершей беременностью – $28,73 \pm 0,91$ кг/м² [127, 130].

Многие авторы подчеркивают важность проведения цитогенетического анализа хромосом при планировании беременности. Для повышения эффективности программ ЭКО рекомендуется проверка всего хромосомного набора эмбрионов с использованием методов молекулярно-генетической диагностики.

1.5. Патология эндометрия как фактор невынашивания беременности

Доказано, что независимым фактором бесплодия и невынашивания беременности являются нарушения состояния эндометрия, которые служат причиной неудач в программах экстракорпорального оплодотворения в 70% случаев.

«Гораздо чаще, чем абсолютная недостаточность прогестерона, причиной невынашивания беременности бывает дефицитность рецепторного поля эндометрия, и это наиболее типично для женщин, перенёсших кюретаж стенок полости матки, – указывают репродуктологи MAPC [99]. – Наиболее типичными

состояниями, обуславливающими невынашивание, в том числе по варианту замершей беременности, выступают два:

- 1) хронический аутоиммунный эндометрит;
- 2) синдром регенераторно-пластической недостаточности эндометрия».

В результате прогрессирования синдрома регенераторно-пластической недостаточности, характерными чертами которого являются снижение секреторной активности эпителиоцитов, снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону с потерей или резким уменьшением их чувствительности, алло- и аутоиммунные реакции, происходит атрофия слизистой оболочки матки.

Считается, что в двух привычных выкидышах из трёх (63%) повинен именно хронический аутоиммунный эндометрит [122], который зачастую протекает бессимптомно. Главная причина несвоевременной диагностики заболевания, по мнению авторов, состоит в том, что «золотой стандарт» в диагностике ХЭ – морфологическое исследование биоптата из полости матки – в рутинной практике не применяют [115].

Специалисты полагают, что по причине внутриматочной гибели эмбриона эндометрит необходимо лечить без промедления в течение первых 3 месяцев после потери гестации. «В дальнейшем эффективность реабилитации снижается по мере увеличения промежутка времени от гибели плодного яйца до старта лечебно-профилактических мероприятий. Своевременная реабилитация позволяет сохранить последующую беременность у 67% женщин, тогда как без терапии благополучный исход ожидает только 18%» [115].

Комплекс реабилитационных мероприятий при хроническом эндометрите у женщин с замершей беременностью основывается на противовоспалительной терапии, включающей применение нестероидных противовоспалительных препаратов, коррекцию иммунных нарушений, нормализацию микроциркуляции и метаболических процессов и коррекцию микробиоценоза [136].

Важнейшую роль играет гормональная терапия, направленная на восстановление структуры, секреторной функции и рецептивности эндометрия. Ком-

бинированные эстроген-гестагенные средства или препараты прогестерона применяют на протяжении 3–6 месяцев и более.

Практику назначения антибиотиков каждой пациентке с неразвивающейся беременностью следует признать нерациональной. Антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия необходима при доказанном этиологическом факторе острого или обострения хронического эндометрита. В этом случае назначают антибиотики широкого спектра действия: защищённые пенициллины, цефалоспорины, макролиды, производные имидазола.

В рамках физиотерапевтического лечения используют грязевые аппликации, инновационные методики аутогемотерапии (парацервикальное местное иммунное воздействие), плазмотерапии и внутриматочного орошения кавитированными растворами. Хороший эффект дает интравагинальная пелоидотерапия.

В исследовании Т.Е. Белокриницкой указывается, что преконцепционная пелоидотерапия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием позволила повысить частоту наступления беременности в 4 (!) раза. У 31% женщин с проксимальной окклюзией маточных труб и хроническим эндометритом наступила спонтанная беременность, а эффективность экстракорпорального оплодотворения, проведенного нуждавшимся в этом пациенткам, возросла в 2,7 раза.

Инновационные методы реабилитации эндометрия после потери беременности – внутриматочный лаваж кавитированными растворами и ультразвуковое кавитационное орошение полости матки [13, 60].

Комплексное своевременное лечение позволяет нормализовать состояние эндометрия, что подтверждают результаты исследований. По имеющимся данным, у 78,4% пациенток беременность наступает в течение 1 года [99].

1.6. Тромбофилические нарушения в патогенезе невынашивания беременности

Среди причин, приводящих к потере беременности, одно из ведущих мест занимают тромбофилические нарушения. Согласно данным исследований при

антифосфолипидном синдроме (АФС) – приобретенной форме тромбофилии, – частота невынашивания беременности достигает 50–75%, а при врожденной форме тромбофилии – 10–30% [18]. Среди причин врожденных тромбофилий доминируют мутация гена MTHFR C677T и ДНК-тромбогенный полиморфизм PAI-1 [129].

Подозревать антифосфолипидный синдром, согласно положениям Международного консенсуса о диагностике АФС, действующего с 2006 года по настоящее время, следует уже при наличии хотя бы одного из следующих критериев: тромбоз, поздний выкидыш, преждевременные роды, сердечные шумы или вегетации на клапанах сердца в анамнезе, гематологические нарушения в анамнезе (тромбоцитопения, гемолитическая анемия), преэклампсия в анамнезе, нетромботические неврологические симптомы – головные боли, мигрень, хорея, судороги, поперечный миелит и др., необъяснимая надпочечниковая недостаточность, асептический некроз кости при отсутствии других факторов риска, лёгочная гипертензия.

Многие отечественные исследователи отводят нарушениям в системе гемостаза ведущую роль в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности. Вопрос об их негативном влиянии на вынашивание эмбриона и плода рассматривается в работах Н.А. Богачевой, Е.Б. Рудаковой, И.В. Бесман, Л.Ю. Замаховской, С.М. Баймурадовой, В.О. Бицадзе, Ж.Г. Джанджгавы, Т.А. Охтырской, А.Д. Макацария, М.А. Пилипенко и др., а также ряда зарубежных авторов.

Тромбофилии оказывают негативное воздействие уже на начальных этапах имплантации плодного яйца, препятствуя эндотелиально-гемостазиологическому взаимодействию. «В результате недостаточная глубина инвазии трофобласта и выраженные нарушения микроциркуляции в своем крайнем проявлении приводят к фатальным последствиям – преждевременной отслойке хориона и гибели зародыша», – констатирует Е.Б. Рудакова с соавт.

По данным Н.А. Богачевой и соавт., в первом триместре беременности отслойка хориона с образованием ретрохориальной гематомы наблюдается у 46,9% пациенток с наследственной формой тромбофилии, участвующих в про-

грамме ВРТ, и у 29,4% женщин с гиперкоагуляцией. При этом в подгруппе с тромбофилией размер гематомы почти в третьей части случаев превышал 10 мм, что достоверно чаще, чем в других подгруппах пациенток. Репродуктивные потери (неразвивающаяся беременность или самопроизвольный выкидыш) понесли 8 пациенток с тромбофилией и 6 пациенток с гиперкоагуляцией, у которых объем гематомы превышал 2/3 объема плодного яйца. В подгруппе без нарушений гемостаза репродуктивных потерь, связанных с отслойкой хориона, не было [17, 18].

Большой удельный вес репродуктивных потерь у женщин, прибегавших к ВРТ и имеющих отклонения в системе гемостаза, исследователи связывают с активацией этой системы из-за большой гормональной нагрузки в процессе стимуляции овуляции. Следствием гормональной нагрузки является не только прямая активация системы гемостаза, но и вторичная гиперкоагуляция, хронический ДВС-синдром.

В ходе исследования установлено, что за три цикла экстракорпорального оплодотворения беременность наступила у 64 из 83 пациенток (76,9%), из них у 22 (34,4%) с тромбофилией, у такого же количества пациенток с гиперкоагуляцией и у 20 (31,2%) женщин без нарушений гемостаза. Угрозой прерывания характеризовалась беременность всех женщин с тромбофилией и хроническим ДВС-синдромом. В первом триместре она прервалась у 15,6%, 10,9% и 6,3% беременных соответственно. Неразвивающаяся беременность зарегистрирована у 70% пациенток с тромбофилией и у 68% с гиперкоагуляцией. В дальнейшем у большинства из них диагностированы фетоплацентарная недостаточность (ФПН) и гестоз.

«Частота встречаемости мутаций гемостаза у пациенток с ранними потерями беременности оказалась выше в сравнении с группами пациенток с нормально развивающейся беременностью, — отмечают Е.Б. Рудакова и соавт. [130]. Наиболее часто у обследованных пациенток выявлялись: мутации гена MTHFR C677T (в 71% случаев) и тромбогенный полиморфизм PAI-1 (в 64% случаев), также имели место в анамнезе мутации Лейдена, MTR, фибриногена».

Аналогичные выводы делают и зарубежные исследователи. В частности, Н. Qublan и соавт., F. Azem и соавт. указывают на достоверно более высокую распространенность наследственной или приобретенной тромбофилии у женщин с повторными неэффективными попытками ЭКО. Однако в ряде литературных источников не прослеживается прямая связь между нарушениями в системе гемостаза и неудачей в программе ЭКО.

I. Martinelli и соавт. сравнивали частоту встречаемости тромбофилии у пациенток, забеременевших после цикла ЭКО, не забеременевших после цикла ЭКО и у женщин, у которых в тот же период самопроизвольно наступила беременность. Значимых различий в частоте мутаций Лейдена, повышении уровня протромбина и MTHFR C677T между группами не выявлено.

P. Ivanov и соавт., A. Simur и соавт. проводили сравнение женщин с неэффективными попытками ЭКО и фертильных женщин без акушерских осложнений по тем же параметрам и получили аналогичные результаты. Различия оказались значимыми лишь в аспекте полиморфизма тромбоцитарных гликопротеинов IIb/IIIa (GPIIb/IIIa).

В работе G. Ricci и соавт. также делается вывод об отсутствии различий в частоте тромбофилии у пациенток с неудачными попытками ЭКО по сравнению с женщинами других групп [111].

Единственный метаанализ, посвященный выявлению связей между нарушениями в системе гемостаза и исходами программ ВРТ, был проведен M. Di Nisio в 2011 г. Метаанализ основывался на результатах 33 исследований – по антифосфолипидному синдрому, наследственным тромбофилиям. Использовались результаты обследования 6092 пациенток. Выявлено, что частота мутаций фактора V Лейдена у пациенток с неэффективными циклами ВРТ значимо выше, чем у фертильных пациенток и женщин, которые забеременели после ЭКО. Связь между другими тромбофилическими состояниями (мутации протромбина, MTHFR C677T, дефицит протеина S, протеина C, антитромбина III) и неудачными попытками применения ВРТ не выявлена. У женщин с неэффективными циклами ЭКО чаще встречается АФА, однако авторы метаанализа отме-

чают очень высокую степень (75%) гетерогенности между исследованиями. Проведенный метаанализ не позволил сделать окончательные выводы по проблеме.

Поскольку результаты исследований зачастую противоречивы, в разных странах приняты различные подходы к обследованию пациенток перед реализацией программ ВРТ.

Так, «Американское общество по репродуктивной медицине (ASRM) в последних рекомендациях от 2008 г. считает обследование на тромбофилии перед программой ЭКО нецелесообразным. Согласно данным этой же организации, бессимптомное повышение уровня антител к фосфолипидам не влияет на результаты ВРТ. Этого же мнения придерживается и Американская коллегия акушеров-гинекологов (ACOG, 2011), согласно рекомендациям которой из-за отсутствия убедительных доказательств обследование на тромбофилии не должно проводиться даже при привычном невынашивании. Королевская коллегия акушеров-гинекологов [163], представляющая мнение специалистов из Великобритании, рекомендует обследование на врожденные тромбофилии (мутации фактора Лейдена, протромбина и протеина S) и АФС лишь при привычном невынашивании во II триместре беременности (RCOG, 2011).

Американская ассоциация по репродуктивной иммунологии (ASRI) признает роль тромбофилий в патогенезе бесплодия и неудачных исходов программ ВРТ. В Израиле обследование на тромбофилии проводят всем пациенткам с неудачными попытками ЭКО, и эти исследования даже оплачиваются тремя основными страховыми компаниями страны. Европейское общество по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) относит обследование на тромбофилии к разряду углубленных исследований при привычном невынашивании, данные по неудачным попыткам ЭКО ввиду отсутствия крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований считаются недоказанными», – указывают в своем обзоре Подзолкова и Колода [111].

С точки зрения большинства отечественных ученых, мнение которых мы разделяем, усилия медиков должны быть направлены на раннее выявление

нарушений в системе гемостаза у женщин, готовящихся к вступлению в программу ЭКО.

Для коррекции возможных нарушений необходимо провести контроль системы свёртывания крови. Анализ крови у женщин с замершей беременностью показывает увеличение количества моноцитов, уменьшение уровня базофилов и эозинофилов и повышение СОЭ [121].

Помимо определения тромбофилического статуса при наличии показаний необходима своевременная диагностика изменения уровней ангиогенных факторов роста (растворимого рецептора васкуло-эндотелиального фактора роста 1 и фактора роста плаценты) в первом триместре гестации, наступившей в результате применения ВРТ, что позволяет выявить факторы риска прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности и гестоза у беременных [17].

В ходе исследований было показано, что обследование системы гемостаза и адекватная коррекция выявленных тромбофилических нарушений на этапе подготовки к программе ЭКО и ПЭ позволяет 97,8% пациенток, имеющим такой фактор риска ранних репродуктивных потерь, преодолеть эмбрионический порог [129].

В отсутствие единого мнения о роли тромбофилии в неудачных исходах ВРТ нет и единых подходов к ведению пациенток с тромбофилиями в программе ЭКО. С учетом того, что в основе патогенеза всех тромбофилий лежит гиперкоагуляция, в отечественной практике чаще всего назначают препараты, снижающие свертываемость крови.

Терапевтическая коррекция влияет на частоту ранних репродуктивных потерь у забеременевших женщин. В последние годы в клиническую практику активно внедряются низкомолекулярные гепарины (НМГ). Так, в работе А.П. Момот и соавт. показано, что назначение низкомолекулярных гепаринов (в повышенных профилактических дозах) женщинам с выявленными нарушениями гемостаза и фибринолиза в цикле экстракорпорального оплодотворения способствует уменьшению доли неэффективных циклов ЭКО на треть. Частота

наступления беременности у женщин, получивших лечение, составила 39,2%, в то время как у не проходивших лечение – только 10,7% [96].

В работе Т.А. Охтырской [115] указывается, что на фоне профилактической терапии НМГ (0,3 мл/сут надропарина кальция подкожно) в лютеиновую фазу стимулированного цикла эффективность циклов экстракорпорального оплодотворения повысилась до 40%, в то время как в стандартных протоколах у пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе и высокой частотой полиморфизма генов системы гемостаза, ассоциированных с повышенным риском развития тромбофилии, она составила 22,2%.

При АФС на фоне привычного невынашивания совместно назначают аспирин и НМГ.

С.М. Баймурадова и Ж.Г. Джанджгава [11] рекомендуют проводить гирудотерапию на этапе прегравидарной подготовки с целью купирования эндогенного гипофибринолиза. По их данным, это позволит уменьшить количество неэффективных попыток ЭКО.

Актуальность исследований по изучению роли тромбофилий в циклах ЭКО сохраняется.

1.7. Многоплодная беременность

Доказано, что многоплодная индуцированная беременность является беременностью высокого риска, поскольку ее часто сопровождают гестационные и акушерские осложнения.

«Если при переносе одного эмбриона частота наступления беременности составляет 22–24%, то при переносе двух эмбрионов – 41%. И хотя при переносе более одного эмбриона эффективность лечебного цикла выше, при этом возрастает и частота многоплодной беременности, которая рассматривается как осложнение», – объясняет Владислав Корсак.

Изучение особенностей такой гестации необходимо для оптимизации тактики ведения беременности и родов при многоплодии, наступившем в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

При многоплодной беременности возрастает частота возникновения гестационного сахарного диабета, преэклампсии, анемии, преждевременных родов. Преэклампсия наблюдается в 4 раза чаще по сравнению с одноплодной беременностью. По данным Н.С. Трифионовой, преждевременные роды при многоплодной беременности составили 37,1, 72,5 и 78,4% соответственно от числа всех преждевременных родов в группах ЭКО [150].

Кроме того, в срок беременности от 17 до 22 недель часто возникают морфофункциональные изменения шейки матки, что требует детальной оценки ее состояния (возможно, с применением цервикометрии) и последующей коррекции выявленной истмико-цервикальной недостаточности [44].

С учетом этого обстоятельства исследователи рекомендуют ограничивать число переносимых эмбрионов в циклах ЭКО и сводить к минимуму число многоплодных беременностей.

«Селективная редукция является эффективным методом, применяемым для уменьшения количества плодов, что улучшает перинатальные исходы многоплодной беременности», – отмечают О.В. Прибушения и соавт. Вместе с тем имеются данные о том, что следствием подобной процедуры у 65% женщин является угроза выкидыша и 30–35% пациенток не удается сохранить беременность.

По мнению некоторых авторов, ведущим механизмом в развитии невынашивания многоплодной беременности является не гормональный дисбаланс, а нарушение локальных факторов противoinфекционной защиты [26].

1.8. Иммунологические и инфекционные факторы невынашивания беременности

В последние десятилетия доказана роль различных иммунологических факторов в процессах оплодотворения, имплантации и плацентации. По мнению некоторых исследователей, среди репродуктивных неудач неясной этиологии иммунологические причины составляют 50–80% [99].

В настоящее время иммунологические взаимоотношения матери и плода рассматривают как двусторонний процесс, при котором происходит презентация фетальных антигенов и распознавание, реагирование на эти гены иммунной системы матери. В мировых клиниках обязательным диагностическим маркером для определения риска неудачи беременности служит анализ на содержание и активность НК-клеток. НК-клетки свидетельствуют об иммунологическом неблагополучии в процессе наступления и развития беременности. Функциональная активность НК-клеток может быть критерием для назначения иммуномодулирующей терапии – внутривенного введения иммуноглобулинов. При этом следует отметить, что НК – это интегральный показатель, который зависит от целого ряда факторов – возраста пациентки, фазы менструального цикла, стресса, наличия вирусных инфекций и других.

В акушерской практике не существует обязательных показаний для назначения иммуноглобулинов, но допускается их использование в качестве заместительной терапии при иммунной защите от инфекционных заболеваний и для регуляции или модуляции иммунитета при состояниях, в основе которых лежат иммунологические механизмы. Как указывают А.О. Агнаева и соавт., у пациенток с верифицированным диагнозом антифосфолипидного синдрома эффективность внутривенного введения иммуноглобулинов достигала 70–80%.

Обращает на себя внимание факт: число осложнений беременности, родов и раннего послеродового периода особенно увеличивается у суррогатных матерей и женщин после оплодотворения донорскими ооцитами. «Возможно, данные особенности обусловлены реакцией иммунной системы женщины на перенос полностью аллогенного эмбриона», – считает Н.С. Трифонова с соавт., которые изучали молекулярные механизмы развития преждевременных родов с целью их предупреждения [150].

Как известно, преждевременные роды происходят в случае, если существует высокий риск для жизни плода, увеличивающийся по мере нарастания гипоксии. Амниотическая жидкость служит одной из сред организма, которая реагирует на все патологические процессы, меняя свой состав. Н.А. Друкер и

соавт. представили результаты исследования биоактивных веществ: у женщин, чьи роды были преждевременными, содержание кахектина в амниотической жидкости достоверно превышало таковое при физиологической беременности в 1,24 раза ($p < 0,02$), в то же время уровень аннексина соответствовал показателям, характерным для срочных родов. Исследователи делают вывод: «Развитие преждевременных родов, исходя из полученных результатов исследования, происходит на фоне изменения количественных показателей кахектина, активности ФЛА и p65 ядерного фактора NF-kB, участвующих в регуляции сократительной деятельности матки. В случае преждевременных родов уровень СЭФР-А был увеличен относительно нормы в 12 раз ($p < 0,0001$), содержание метаболитов оксида азота (NO) было снижено в 1,35 раза, как и активность NO-синтазы (NOS) – в 1,87 раза. Известно, что высокий уровень СЭФР-А является показателем гипоксии. Полученные данные свидетельствуют о том, что при преждевременных родах гипоксическое состояние особенно выражено» [42].

Большое значение придается и инфекционному фактору, ассоциированному с нарушением микробиоценоза влагалища. «Недооценка последствий перенесенных еще до планирования беременности нарушений микробиоценоза влагалища и инфекции как верхних, так и нижних отделов женской половой системы может послужить причиной осложненного течения беременности и даже ее прерывания», – комментируют Е.Б. Рудакова и Л.Ю. Замаховская [127]. С точки зрения авторов, своевременно поставленный диагноз «бактериальный вагиноз», «вульвовагинальный кандидоз», а также «вагинит» со смешанной условно-патогенной микрофлорой с последующим комплексным лечением и дальнейшим восстановлением нормальной микрофлоры влагалища является важным профилактическим этапом на пути восстановления нарушенной детородной функции. Особого внимания в этом плане заслуживают пациентки с неразвивающейся беременностью, в том числе после ЭКО.

До 40% преждевременных родов и поздних выкидышей также обусловлены инфекционным процессом. В.М. Сидельникова и Г.Т. Сухих рекомендуют для выявления пациенток группы риска в инфекционном плане необходимо

проводить детальное обследование на инфекции женщин, имеющих в анамнезе воспалительные заболевания гениталий, прерывание беременности любого генеза, преждевременные роды, мертворождения, пороки развития плода, частые инфекционные заболевания – бронхит, тонзиллит, заболевания мочевой системы и др. [136].

1.9. Эндокринные причины потери беременности

Эндокринные заболевания зачастую становятся той почвой, на основе которой развивается женское бесплодие. В случае, если беременность наступает после применения ВРТ, на фоне эндокринной патологии она протекает с выраженными осложнениями. Следствием нарушения функции щитовидной железы могут быть токсикозы, самопроизвольные выкидыши и даже рождение мертвого плода. По данным А.В. Петровской и соавт., более чем у 73% пациенток с патологией щитовидной железы роды были преждевременными, причем у 70% проводилось оперативное родоразрешение, что связано с осложненным течением беременности [107].

Большое внимание уделяется массе тела бесплодных пациенток. По мнению значительного числа исследователей, индекс массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м^2 препятствует наступлению как естественной, так и индуцированной беременности. По данным Е.Б. Рудаковой и соавт., средний индекс массы тела у пациенток с благополучным исходом беременности составил $24,21 \pm 0,56 \text{ кг/м}^2$, а у пациенток с замершей беременностью – $28,73 \pm 0,91 \text{ кг/м}^2$ [127].

У пациенток с ИМТ от 25 до 35 кг/м^2 выкидыши случаются в 2 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела. Авторы указывают, что высокий ИМТ связан с гиперинсулинемией, которая является независимым фактором риска самопроизвольного выкидыша.

Одной из наиболее частых причин ановуляторного бесплодия и ранних потерь беременности называют метаболический синдром (МС), при котором имеет место комплекс гормональных, метаболических и клинических наруше-

ний, развивающийся в результате снижения чувствительности периферических тканей к инсулину [94, 97]. Как правило, пациентки с МС характеризуются абдоминальным ожирением.

«Поскольку установлено, что компонентами метаболического синдрома являются предрасположенность к тромбозам и повышенный уровень PAI-1, возникают определенные трудности при ведении беременных женщин с метаболическим синдромом и высоким уровнем PAI-1, так как уровень PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а, кроме того, является независимым фактором тромбофилии», – отмечают Е.Б. Пшеничникова и соавт. [145].

Разработка основных принципов ведения беременности и оптимального родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом является актуальной проблемой, привлекающей внимание исследователей.

Эндокринологическими факторами, занимающими важное место среди причин замирания беременности, являются также синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперандрогения в различных формах, в том числе скорректированная медикаментозно до начала цикла экстракорпорального оплодотворения. По данным [20], «частота самопроизвольных выкидышей у пациенток с СПКЯ в два раза выше, чем в популяции, и составляет 30%».

Ю.С. Абсатарова считает перспективным использование при синдроме поликистозных яичников гормонального препарата мелатонина, который обеспечивает более высокое качество ооцитов, что является залогом успеха в лечении бесплодия.

Влияние гиперандрогении, тесно связанной с СПКЯ, на исход программ экстракорпорального оплодотворения сегодня активно обсуждается исследователями.

Формы гиперандрогении с преимущественным поражением надпочечников, яичников или обоих органов представляют собой проявление клинического полиморфизма единой патологии, зависящей от длительности и глубины патологического процесса и имеющей одну первопричину – нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковых взаимоотношений на различных этапах развития женского организма [36]. Повышение уровня андрогенов

приводит к плацентарной недостаточности и непосредственно к гибели эмбриона (плода). Нередко гибель плода наступает и при наличии сахарного диабета у матери.

«Гиперандрогения надпочечникового генеза, ее стертые формы (неклассические, стертые формы адреногенитального синдрома – АГС) являются ведущим фактором невынашивания у 30% женщин с гиперандрогенией. Эти состояния связаны с врожденным дефектом фермента 21-гидроксилазы, что нарушает синтез гормонов в коре надпочечников и приводит к функциональной гиперандрогении», – указывает Т.С. Качалина [94].

По данным других авторов, гиперандрогенией обусловлены 21–32% случаев невынашивания беременности. А.Т. Раисова, В.Г. Орлова [125] отмечают, что у женщин с явлениями гирсутизма в 6 раз чаще наблюдались ранние самопроизвольные выкидыши, в 10 раз чаще – невынашивание беременности.

Гиперандрогения (синдром Штейна – Левенталя, адреногенитальный синдром), гипо- и гиперфункция щитовидной железы обуславливают неполноценную имплантацию плодного яйца, что требует проведения гормональной коррекции. Снизить степень гиперандрогении позволяет прием таких лекарств, как, например, метформин, назначаемый для коррекции инсулинорезистентности – состояния, часто сопровождающего поликистоз яичников.

Среди причин замершей беременности и такие эндокринные факторы, как нарушение образования и гипofункция желтого тела, которые связаны с дефицитом прогестерона и слабой децидуализацией стромы эндометрия.

Во всех случаях женщины с эндокринной патологией входят в группу риска и нуждаются в особой подготовке к проведению цикла ЭКО.

1.10. Уровень прогестерона и эффективность ЭКО

Вопрос о влиянии повышенного уровня прогестерона на результативность экстракорпорального оплодотворения остается дискуссионным уже более двух десятилетий. Среди исследователей нет единства мнений в оценке этого явления.

Некоторые авторы указывают на снижение эффективности программ ЭКО у пациенток с высокой концентрацией прогестерона в день введения хорионического гонадотропина человека (чХГ), другие считают влияние данного фактора положительным.

«С практической точки зрения справедливым все же будет утверждение, что пока нет никаких убедительных доказательств того, что абсолютное количественное значение уровня прогестерона может расцениваться как безоговорочное указание на целесообразность продолжения протокола ВРТ или, напротив, как указание на его прекращение на эмбриологическом этапе», – подчеркивают в связи с этим Д.В. Огородников и Ю.Э. Доброхотова [103].

Они также отмечают: «В одном очень недавнем большом исследовании многолетнего опыта (3296 циклов ЭКО) только многофакторный анализ, учитывающий эффект наиболее важных сопутствующих факторов, таких как возраст, количество ооцитов, число эмбрионов, стадия развития эмбрионов на момент передачи (дробление или бластоцисты), ИМТ, суммарная доза ФСГ, тип используемого аналога ГнРГ, а также ответ яичников (< 6 , $6-18$, > 18 ооцитов), продемонстрировал значительное уменьшение вероятности родов живым плодом в группе пациенток с повышением уровня прогестерона в день введения триггера. При этом показано, что в рамках классического двухмерного анализа той же выборки полученные коэффициенты живорождения существенно не различались после циклов с повышением уровня прогестерона и без такового» [103].

В последние десятилетия стали проводиться исследования в области патологической сенсibilизации к прогестерону при привычном невынашивании беременности.

По данным американских акушеров, аутоантитела к прогестерону играют негативную роль в генезе привычного невынашивания беременности [191, 193]. Результаты скрининга, проведенного К.А. Гладковой, показали сенсibilизацию к прогестерону у 42% женщин с привычным невынашиванием беременности. Анализ особенностей течения беременности у этой группы женщин, про-

веденный В.М. Сидельниковой и Г.Т. Сухих, выявил в качестве наиболее частого осложнения гестации гипоплазию хориона (у 33% пациенток) с последующим развитием плацентарной недостаточности (у 19,2% беременных).

В период предгравидарной подготовки таким женщинам необходима коррекция иммунного статуса и подготовка эндометрия с помощью гормональных препаратов, а начиная с первого триместра беременности – профилактика плацентарной недостаточности.

1.11. Мужской фактор бесплодия в эпоху ВРТ

По данным современных исследований, женские и мужские факторы бесплодия выявляют примерно с одинаковой частотой. Доля мужского фактора в структуре бесплодия достигает 50%. Причинами мужского бесплодия могут быть секреторные (нарушение сперматогенеза) и экскреторные (нарушение выделения спермы) факторы.

Способы преодоления мужского бесплодия стали предметом изучения с 1960-х годов. В настоящее время, согласно клиническому протоколу Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины, обследование мужчины включено во все алгоритмы прегравидарной подготовки, в том числе у здоровых пар. Результаты первичного обследования позволяют определить тактику дальнейшего обследования (при выявлении патологии) и спектр назначений.

Мужское бесплодие чаще всего обусловлено инфекционно-воспалительными заболеваниями, пороками развития, эндокринными нарушениями. По мнению Л.Е. Белого, И.И. Коньшина, инфекционными заболеваниями органов мужской половой системы обусловлены до 12% случаев мужского бесплодия [15]. Частота бесплодия неясной этиологии у мужчин достигает 15–25%.

Чаще всего в спермограмме отмечается патология головки сперматозоида, которая считается наиболее тяжелым нарушением из-за увеличения риска выкидышей и замирания беременности на ранних сроках.

Патология головки сперматозоида выявляется, если головка имеет аномальную форму (круглую или коническую), отличается нестандартными размерами (слишком большими или слишком маленькими), сперматозоид имеет множественные головки, акросома занимает менее 40% головки или отсутствует, в головке присутствуют вакуоли [45].

Среди основных причин, вызывающих дефекты головки спермия, называют бактериологические инфекционные заболевания (хламидиоз, гонорея, микоплазмоз); вирусные инфекции (паротит, герпес); гормональные сбои в организме; наличие воспалительных процессов в половых органах (простатит, воспаление придатка семенника, воспаление яичка); опухоли, кисты; варикозное расширение вен семенного канатика и яичка; эндокринные нарушения (сахарный диабет); болезни генетического характера; травмы половых органов; злоупотребление алкогольными напитками, курение; частые стрессы и переутомления; негативное воздействие окружающей среды (радиация, термическое воздействие). Резкое снижение фертильности у мужчин имеет место при злоупотреблении анаболическими стероидами, обусловленном желанием выглядеть более мужественно.

Одним из важнейших механизмов снижения качества спермы признан окислительный стресс, вызванный активными формами кислорода. Сперматозоиды очень чувствительны к окислительному стрессу – их мембрана и цитоплазма содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот, а способность клеток к выработке антиоксидантов и их потенциал восстановления ДНК невысоки [63].

Действию АФК противостоят антиоксидантные факторы, обнаруженные в сперме, – к их числу относятся супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, находящиеся как внутри клеток, так и во внеклеточной жидкости. Уменьшение активности первого фермента приводит к снижению концентрации и подвижности сперматозоидов, второго – к ухудшению их прогрессивной подвижности, третьего – к таким нарушениям, как астено-, олиго- и тератозооспермия.

Избыточная продукция АФК негативно влияет на нейтрализующую способность антиоксидантов в цитоплазме сперматозоидов, что вызывает нежелательные эффекты.

Результаты множества исследований указывают на ключевую роль целостности ядерной и митохондриальной ДНК сперматозоидов в обеспечении мужской фертильности. К настоящему времени установлено, что от целостности ДНК сперматозоидов зависит не только способность к зачатию, в том числе с применением ВРТ, но и течение беременности [80].

Вероятность естественного зачатия ребенка при патологии головки спермия невелика, поэтому супружеским парам рекомендуют использовать методы искусственного оплодотворения – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и внутриматочную инсеминацию. Мужское бесплодие стало самостоятельным показанием к применению вспомогательных репродуктивных технологий, в первую очередь интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ).

Показаниями к ЭКО при мужском факторе бесплодия служат [80]:

- идиопатическое бесплодие (бесплодие неясного генеза);
- наличие дефектов спермы у мужчины по данным спермограммы (низкое количество – олигозооспермия, мало подвижных сперматозоидов – астенозооспермия, их сочетание – олигоастенозооспермия);
- большое количество дефективных (патологических) сперматозоидов в эякуляте (тератозооспермия);
- наличие антиспермальных антител (АСАТ) в эякуляте;
- отсутствие сперматозоидов в эякуляте (азооспермия).

Основное преимущество ЭКО заключается в том, что из большого числа спермиев отбираются клетки без нарушений в строении. Хотя полноценных спермиев при тератозооспермии в эякуляте немного, но в том или ином количестве они все же есть. Именно эти полноценные клетки в дальнейшем используются для оплодотворения.

Для оплодотворения яйцеклетки при низких показателях спермы оптимальным методом считается ИКСИ – интраплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку. В таких случаях применение ИКСИ более эффективно по сравнению с обычным ЭКО, когда сперматозоиды просто помещаются в «пробирку» к яйцеклетке.

Отбирая наиболее перспективный сперматозоид, эмбриолог с помощью специальных инструментов погружает его в яйцеклетку, помогая таким образом проникнуть внутрь клетки.

Одна из разновидностей метода ИКСИ – ПИКСИ, когда проводится дополнительная селекция сперматозоидов для проведения процедуры ИКСИ, более тщательный отбор наиболее фертильных сперматозоидов. При ПИКСИ сперматозоиды погружаются в специальную среду с гиалуроном. Сперматозоиды, способные к оплодотворению, с помощью своих рецепторов вступают в контакт с гиалуроновой кислотой. У таких сперматозоидов реже бывают хромосомные аномалии и наблюдается лучшая интеграция ДНК.

Еще одна разновидность метода – ИМСИ – интраплазматическая инъекция морфологически отобранного сперматозоида.

При использовании метода ИМСИ репродуктолог рассматривает сперматозоиды под микроскопом с увеличением в 400 раз и более, что дает возможность увидеть все нюансы. Это очень важно, поскольку неполноценность сперматозоида напрямую отражается на его «внешности».

По некоторым данным, в настоящее время ИМСИ на 35% эффективнее ИКСИ.

Высокоэффективным считается сочетание методов ЭКО и ИКСИ. По одним данным, при наличии мужского фактора бесплодия применение ЭКО+ИКСИ дает положительный результат почти в половине случаев, по другим данным, – оно позволяет забеременеть с первой попытки примерно 36% пар.

Однако и при мужском факторе бесплодия эффективность ВРТ не достигает 100%. Исследователь А.А. Амирова считает одной из достоверно значимых характеристик, прогнозирующих отрицательный результат ЭКО и

ЭКО/ИКСИ, возраст супруга старше 35 лет и концентрацию сперматозоидов в эякуляте менее 70×10^6 /мл [9].

Мужчинам с тяжёлыми формами бесплодия и плохими результатами спермограммы рекомендуется обратиться к предимплантационной генетической диагностике (ПГД), которая позволит выявить возможные генетические отклонения, способные отразиться на будущем ребёнке. ПГД методом aCGH дает возможность изучить генетику эмбрионов, полученных при ИКСИ и ПИКСИ, и «подсадить» женщине только наиболее здоровые экземпляры без генетических отклонений. С использованием столь подробной диагностики шансы на результативность в цикле ЭКО значительно возрастают.

Повысит шансы на успех и систематическое, целенаправленное лечение имеющейся у мужчины патологии с применением современных препаратов. Например, согласно исследованиям Л.Е. Белого, И.И. Коньшина включение в традиционную схему лечения при хроническом бактериальном простатите мексидола с последующей стимуляцией сперматогенеза на фоне антиоксидантной терапии позволяет нивелировать патоспермию и привести основные параметры эякулята к нормативным значениям более чем в 80% случаев.

В ряде работ доказано, что назначение специальных антиоксидантных комплексов в качестве монотерапии или дополнительного средства значительно повышает частоту беременностей при идиопатическом мужском бесплодии [32, 45, 63, 114].

Как свидетельствуют данные исследований, одновременная прегравидарная подготовка супругов при сотрудничестве акушера-гинеколога и уролога-андролога позволяет снизить частоту ранних самопроизвольных абортов в 3 раза, а перинатальную смертность – на 60% [115].

Следует отметить, что во всех случаях невынашивания беременности в циклах ЭКО необходим тщательный анализ причин остановки гестации, проведение комплекса реабилитационных мероприятий и дальнейшая прегравидарная подготовка с учетом всех осложняющих факторов.

К сожалению, сегодняшняя статистика печальна: по данным Междисциплинарной ассоциации репродуктологов, комплексные реабилитационные мероприятия после опорожнения матки проводятся менее чем 7% россиянок с замершей беременностью. Согласно результатам опросов, прегравидарную подготовку проходят только 4% российских женщин [99]. Между тем подготовка к будущему зачатию и имплантации является обязательным этапом ведения пациенток, перенёсших неразвивающуюся беременность.

По мнению специалистов, периконцепционный период у женщины с замершей беременностью в анамнезе следует нацелить на профилактику повторного невынашивания, разъяснив женщине причины остановки предыдущей гестации и мотивируя ее к соблюдению врачебных рекомендаций в программах подготовки к следующей беременности.

Что касается пациенток с неэффективными попытками имплантации в анамнезе, перед очередным циклом экстракорпорального оплодотворения им рекомендуют проведение морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия для выявления его структурных изменений и изменений рецепторного статуса. При дисбалансе экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в эндометрии целесообразно назначение гормонотерапии в рамках прегравидарной подготовки. Такая терапия, по данным исследований, позволяет увеличить частоту наступления беременности после ЭКО [43].

Периконцепционная профилактика эффективна при начале ее за 3 месяца до зачатия и продолжении до 12 недель беременности.

Дальнейшее изучение особенностей течения гестации при индуцированной беременности необходимо для оптимизации тактики ведения беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, и рождения здорового ребенка.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Группы пациенток, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения

В ретроспективном исследовании, проводившемся в 2019–2021 годах на базе ГБУЗ «МЦ Династия», приняли участие 286 пациенток, прошедших один или несколько (не более трех) циклов экстракорпорального оплодотворения. Четвертая и последующая попытки экстракорпорального оплодотворения в связи с их статистической немногочисленностью не рассматривались. Кроме того, согласно новым правилам проведения ЭКО в 2021 году (приказ № 803н «О порядке использования ВРТ, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 31.07.2020), женщинам, которые уже трижды прошли процедуру искусственной инсеминации, но так и не забеременели, рекомендовано более серьезное лечение. Все участницы исследования забеременели в результате ЭКО, однако исход гестации был разным.

В зависимости от исхода беременности женщины были разделены на две группы. В основную группу вошли 162 пациентки, чья беременность самопроизвольно прервалась либо замерла на разных сроках после имплантации эмбриона, группу сравнения составили 124 женщины, гестация которых развивалась и закончилась рождением живого плода. В составе основной группы была выделена подгруппа из 42 женщин с привычным невынашиванием беременности. Следует отметить, что не все пациентки смогли выносить беременность после первого цикла экстракорпорального оплодотворения, 34,6% женщин потерпели неудачу при первой попытке ЭКО [69].

Женщины сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, социальным показателям и основным заболеваниям, имели стабильный менструальный цикл. Средний возраст беременных составил 32,7 года.

Критерием включения в группы было наличие прогрессирующей беременности после проведения протокола ЭКО. Критерием исключения из групп являлся отказ женщины от участия в исследовании.

Помимо изучения индивидуальных медицинских карт пациенток было проведено анкетирование, позволившее получить представление о социальных характеристиках, образовательном статусе, семейном положении, характере менструальной и репродуктивной функции, особенностях анамнеза женщин, влиянии на беременность привычных интоксикаций (курение, алкоголь), алиментарных нарушений. Полученные данные внесены в анкеты.

2.2. Методы проведенного исследования

В процессе исследования использовались медико-социологические, общеклинические, ультразвуковые (трансвагинальное УЗИ и доплерометрия сосудов эндометрия) и инструментальные методы.

Клиническое обследование пациенток включало сбор анамнестических данных, осмотр, общий и биохимический анализ крови, анализ крови на ХГЧ, гормональное обследование (определение уровня гормонов), оценку иммунного статуса, микроскопию и бактериоскопию мазка из влагалища и цервикального канала, ПЦР-диагностику скрытых инфекций, гистероскопию, гистологическое исследование, иммуногистохимический анализ.

По показаниям назначалась генетическая экспертиза.

2.2.1. Методы, используемые для подтверждения замершей беременности

Для подтверждения диагноза «замершая беременность» в первую очередь назначался анализ крови на хорионический гонадотропин (ХГЧ). При остановке в развитии эмбриона показатели ХГЧ близки к нулю или имеют минимальные значения, в то время как при нормальной беременности количество гормона в крови с увеличением срока гестации в первом триместре растет. Забор крови для исследования на ХГЧ осуществлялся натощак.

Согласно клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» (письмо Мини-

стерства здравоохранения РФ от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3482), для потенциально жизнеспособной маточной беременности до 6–7 недель действуют следующие правила [31]: среднее время удвоения величины β -ХГЧ составляет 1,4–2,1 дня, у 85% пациенток каждые 48 часов уровень β -ХГЧ увеличивается на 66% и более, у 15% – на 53–66%. Маточная беременность обычно визуализируется при УЗИ, когда плодное яйцо больше или равно 3 мм. Это соответствует величине β -ХГЧ 1500–2000 МЕ/л при трансвагинальном сканировании.

Диагноз «замершая беременность» подтверждался в процессе ультразвукового исследования, которое выполнялось на аппарате Voluson E10 производства компании GE Healthcare (США).

Основными ультразвуковыми признаками прекращения развития плода являлись: на ранних сроках – несоответствие объема матки сроку беременности, недостаточная величина плодного яйца, его повреждение, неровность контуров, на более поздних сроках (второй и третий триместр) – отсутствие сердцебиения и движения тела плода в течение длительного времени, расхождение линии черепных костей, аномальное положение конечностей и головы, существенная деформация грудной клетки и позвоночника, отвисание челюсти, патологическое изменение структуры плаценты.

При наличии у врача сомнений в правильности диагностирования замершей на ранних сроках беременности назначалось повторное УЗИ через неделю. Если признаки развития эмбриона отсутствовали, диагноз подтверждался.

При замершей беременности в условиях стационара проводилась вакуумная аспирация (в срок до 6 недель). Через неделю после выскабливания еще раз выполнялось ультразвуковое исследование, подтверждающее отсутствие остатков ткани эмбриона.

В случае самопроизвольного аборта сразу после него женщинам проводилось трансвагинальное УЗИ для определения выхода плодного яйца. При наличии остатков тканей эмбриона пациентке назначалось выскабливание во избежание инфицирования.

В ходе ультразвукового исследования после выкидыша за нормативные принимались следующие параметры. После самопроизвольного аборта шейка матки в норме имеет длину 2,6–3,6 см, ширину 2,3–3,1 см. Тело матки имеет длину 4,3–5,5 см, ширину 3,2–4,2 см, толщину 4,1–5,1 см. Контуры должны быть ровные и четкие. Большое значение придавалось оценке состояния эндометрия.

В некоторых случаях, после нескольких замерших беременностей или самопроизвольных выкидышей, проводилась гистероскопия с целью оценки состояния эндометрия и полости матки и выявления возможных причин замирания гестации. В работе использовали гистероскоп FORCE TRIAD компании Covidien (США).

В соответствии с клиническими рекомендациями «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» дополнительно к УЗИ проводилось определение содержания прогестерона в сыворотке крови. Уровень прогестерона ниже 25 нмоль/л является предиктором нежизнеспособности беременности, уровень выше 25 нмоль/л указывает на ее жизнеспособность, а содержание выше 60 нмоль/л свидетельствует о нормальном течении беременности.

При беременности неуточненной локализации рекомендуется исследовать уровень ХГЧ в динамике, не прибегая к определению прогестерона в сыворотке крови [31].

2.2.2. Клинико-инструментальные методы исследования

Исследование тканей, полученных в результате выскабливания, – обязательный этап диагностики после потери плода. Полученный после самопроизвольного выкидыша, инструментального или медикаментозного опорожнения полости матки биологический материал направлялся на гистологический анализ. При этом биоптат при необходимости делился на две части – для морфологического и иммуногистохимического исследования. Его оценивали по следу-

ющим гистологическим критериям: стадия гестации, состояние децидуальной ткани и гравидарного эндометрия, воспалительная инфильтрация, склероз стромы, состояние ворсин хориона.

После взятия материал фиксировался в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 часов. Затем его обезвоживали в спиртах нарастающей концентрации (70–95 %), помещали в ксилол и заливали в парафин. Для гистологического и иммуногистохимического исследования готовили парафиновые срезы толщиной 3–7 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma). Для окраски использовали гематоксилин и эозин.

Показанием к проведению иммуногистохимического исследования, которое является дополнительным обследованием для женщин с неразвивающейся беременностью, служили неудачные попытки ЭКО, необходимость уточнения причин бесплодия.

Забор биоптата слизистой матки проводился без предварительной анестезии. Срок забора материала определялся целями исследования: для диагностирования нарушения имплантации плодного яйца – на 18–22 день менструального цикла, для диагностирования воспалительного процесса в полости матки – на 9–10 день 28-дневного МЦ. При иной продолжительности цикла срок исследования устанавливался врачом индивидуально для конкретной пациентки.

При иммуногистохимическом исследовании для количественной и качественной оценки содержания рецепторов к эстрогену и прогестерону применяли антитела к рецепторам эстрогена α в стандартном разведении 1:35 и рецепторам прогестерона в стандартном разведении 1:50. Для осуществления иммуногистохимической реакции реализовали стандартный двухэтапный протокол с демаскировкой антигена в 0,01 М цитратного буфера.

Экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона оценивали путем подсчета процента окрашенных ядер с использованием системы компьютерного анализа изображений Nikon Eclipse 400 и программы «Морфология 5.0».

После постановки диагноза «неразвивающаяся беременность» женщине и ее супругу проводили общий и биохимический анализ крови. Пациентка направлялась на консультацию к эндокринологу, по назначению которого определялся уровень гормонов в сыворотке крови: гормонов щитовидной железы – тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции тироксина (Т4 свободный), а также эстрадиола, прогестерона, пролактина, тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и др. При гормональном обследовании кровь из локтевой вены бралась утром натощак.

На основании результатов анализов подбиралась схема коррекции выявленных гормональных нарушений.

При подозрениях в повышенной свертываемости крови, которая может указывать на тромбофилию или антифосфолипидный синдром, являющиеся причиной невынашивания беременности, женщинам назначалась коагулограмма, а по ее результатам – консультация гематолога.

При подготовке к коагулограмме пациентке рекомендовалось не принимать в пищу острые, жирные, копченые продукты, алкоголь, прекратить прием антикоагулянтов прямого и непрямого действия. Перед забором крови запрещалось курить. Материал брался строго натощак, не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Забор производился сухим стерильным шприцом или системой вакуумного взятия крови Vacutainer, без применения жгута. Пробирка, наполняемая кровью, содержала специальный коагулянт – цитрат натрия.

Идентификация возбудителей скрытых инфекций – урогенитальных и вирусных – проводилась по показаниям методом ПЦР (полимеразная цепная реакция). Выявлялось наличие ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса, хламидий, уреаплазмы, микоплазмы и других инфекционных агентов. Материал для исследования отбирался из канала шейки матки. Исследование выполнялось в ДНК-амплификаторе Mastercycler X50s, обеспечивающем периодическое охлаждение и нагревание пробирок с точностью не менее 0,1 °С.

Всем пациенткам в целях оценки биоценоза проводились бактериологические исследования – микроскопия и бактериоскопия мазка из влагалища и цервикального канала.

Через 3 недели после прекращения беременности женщинам вновь назначался анализ на ХГЧ.

Обследование мужчин из супружеской пары, где женщина уже имела неразвивающуюся беременность в анамнезе, предусматривало проведение спермограммы с оценкой морфологии по критериям Крюгера, а также с МАР-тестированием. Все полученные сведения вносились в анкету.

Кроме того, в некоторых случаях паре рекомендовалась консультация генетика, в рамках которой проводилась диагностика наследственных патологий, дефектов генов, не выявленных до наступления настоящей беременности и способных стать причиной невынашивания гестации.

В целях профилактики имплантационных потерь после применения ВРТ использовался прогестерон для поддержки лютеиновой фазы (клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения») [31].

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью биометрических методов анализа.

Оценка значимости различий количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка значимости различий количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием U-критерия Манна – Уитни. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение $M (SD)$.

При оценке различий за критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$.

Обработка цифрового материала выполнялась с использованием программ Excel 15.0 и Statistica 10. Для графического представления данных также применяли программное обеспечение Excel 15.0.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глава 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Как известно, не каждый цикл экстракорпорального оплодотворения заканчивается желанной беременностью, что связано с рядом причин. Но и в случае успешной имплантации эмбриона нельзя исключить самопроизвольного прерывания гестации. Даже самые современные репродуктивные технологии не могут гарантировать успешного вынашивания плода. По данным многих исследователей, беременность, наступившая после ЭКО, имеет большую вероятность «замереть» или самопроизвольно прерваться, чем беременность после естественного зачатия [6, 22, 40, 121]. Этому способствуют три взаимосвязанных фактора: серьезные нагрузки на организм (гормональную систему), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез пациенток, который, как правило, и является причиной бесплодия, а также поздний репродуктивный возраст. По статистике, чаще всего самопроизвольный выкидыш после экстракорпорального оплодотворения происходит в промежутке между 6 и 10 неделями гестации [99, 102, 128].

Для выяснения особенностей анамнеза женщин с неразвивающейся (замершей) беременностью после ЭКО мы оценили состояние их здоровья к моменту наступления настоящей беременности (соматическая и гинекологическая заболеваемость, хирургические вмешательства на органах малого таза), характер менструальной и репродуктивной функции (число беременностей и абортов). Показатели сравнивались с показателями пациенток, прошедших цикл ЭКО, гестация которых прогрессировала и завершилась рождением живого плода. В составе основной группы была выделена подгруппа пациенток с привычным невынашиванием беременности, которая состояла из 42 человек. В хо-

де исследования рассматривался также социальный статус пациенток, вступивших в программу экстракорпорального оплодотворения.

Согласно данным многочисленных исследований, женщины, прибегающие к лечению бесплодия методом ЭКО, имеют высокий уровень образования (высшее или – реже – среднее специальное, в ряде случаев второе высшее или дополнительное образование), высокий (выше среднего по региону) либо средний доход и соответственно удовлетворительные жилищные условия. В подавляющем большинстве случаев они состоят в официальном или гражданском браке.

Определенный уровень достатка семей в значительной степени обусловлен профессиональным ростом женщин, их карьерными планами, реализация которых, в свою очередь, повлекла за собой откладывание рождения ребенка на более поздний период. Со временем истощается фолликулярный резерв яичников, а, следовательно, уменьшается содержание эстрадиола. Фертильность начинает снижаться с 30 лет, особенно ярко эта тенденция проявляется после 35 лет. При недостаточном внимании женщины к контрацепции, свой негативный вклад вносит искусственное прерывание беременности: последствия воспалительных процессов после абортов мешают имплантации. Таким образом, применение вспомогательных репродуктивных технологий становится единственным шансом стать родителями для многих супружеских пар.

Почти все женщины, включенные в наше исследование, находились в репродуктивном возрасте от 26 до 41 года. Единственным исключением стала пациентка, которая забеременела с помощью метода ЭКО и была благополучно родоразрешена путем кесарева сечения в возрасте 61 года в Перинатальном центре Самарской области.

Женщины в выделенных группах были сопоставимы по возрасту. Средний возраст в основной группе составил 32,7(1,7) года, в группе сравнения – 32,3(0,7) года.

Пациентки в возрасте 31–35 лет составляли самую многочисленную подгруппу бесплодных женщин, чья беременность после ЭКО прервалась на раз-

ных сроках, – 55,6%. Значительная доля пациенток этого возраста в основной группе объясняется наличием у них безуспешного опыта лечения бесплодия другими методами и психологической готовностью к процедуре ЭКО. Доля женщин с неразвивающейся (замершей) беременностью в возрасте от 26 до 30 лет включительно составила 17,9%, от 31 до 35 лет – 55,6% (рис. 3.1). Относительно небольшой процент женщин старшего репродуктивного возраста (от 36 лет до 41 года) связан с уменьшением их шансов забеременеть в цикле ЭКО и выносить беременность по сравнению с более молодыми пациентками, а небольшая доля молодых женщин обусловлена тем, что до 30 лет пациентки часто реализуют возможности лечения бесплодия другими способами либо еще не имеют репродуктивных намерений.

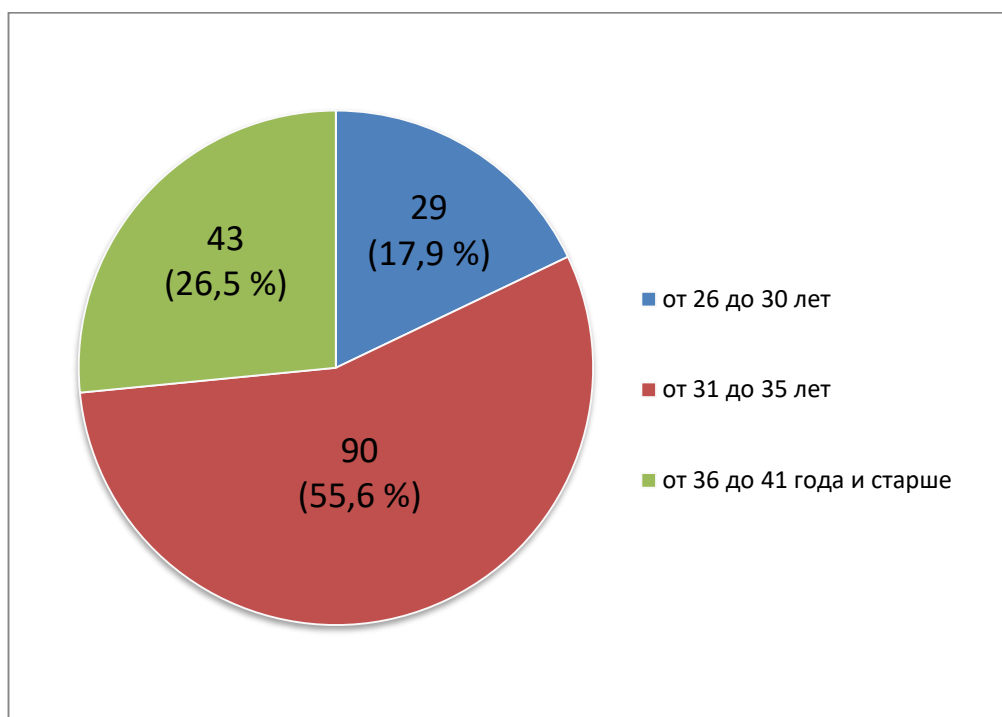


Рис. 3.1. Распределение пациенток основной группы по возрасту
(% от общего числа женщин в группе)

В группе сравнения, включавшей женщин с успешно развивавшейся беременностью после ЭКО, пациентки в возрасте до 30 лет составили 37,1%, в возрасте 31–35 лет – 52,4%, а пациентки старшего репродуктивного возраста – только 9,7% (рис. 3.2), что подтверждает выводы исследователей об уменьше-

нии шансов на беременность и ее успешное вынашивание у женщин старшей возрастной группы.

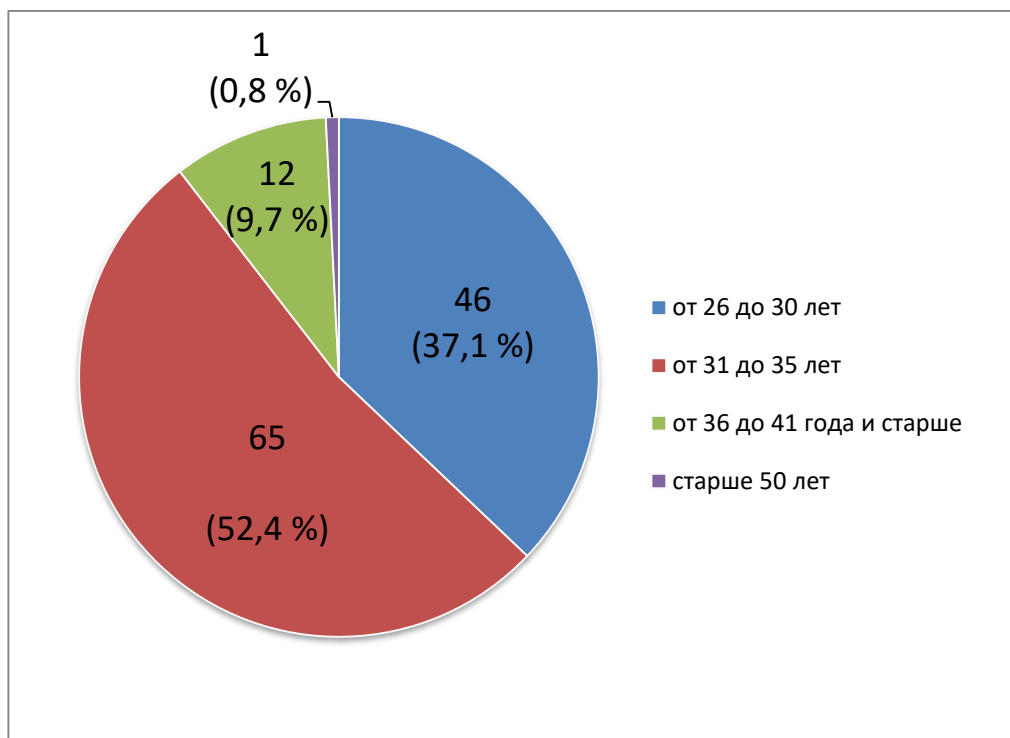


Рис. 3.2. Распределение пациенток группы сравнения по возрасту
(% от общего числа женщин в группе)

Анализ анкетных данных показал, что высшее образование получили 72,1% пациенток из группы с неразвивавшейся беременностью и 77,8% из группы сравнения, среднее специальное образование – 27,9% и 22,2% женщин соответственно. Пациенток со средним образованием в группах не было.

Профессиональная деятельность женщин, вступивших в программы ЭКО, чаще всего является умственной. Тяжелым физическим трудом не занималась ни одна пациентка из числа опрошенных.

47,0% от общего числа женщин, вошедших в исследование, являются служащими, работают в компаниях разного профиля и госорганах, 18 % трудятся в образовательной, медицинской, социальной сфере, 12% – в сфере обслуживания. На предприятиях промышленности работают всего 7% женщин, при этом они занимают инженерно-технические либо руководящие должности. Среди женщин, решившихся забеременеть посредством ЭКО, немало домохозяйек – 16%.

Распределение женщин сравниваемых групп по сферам деятельности представлено в диаграмме (рис. 3.3).

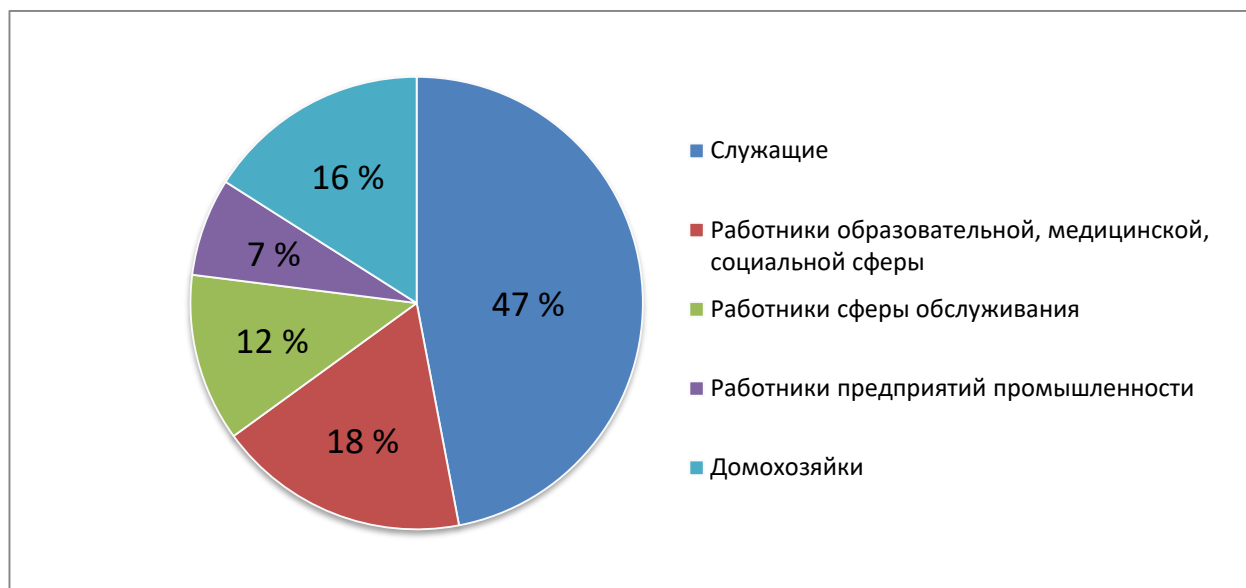


Рис. 3.3. Распределение женщин сравниваемых групп по сферам деятельности (% от общего числа женщин)

Стаж работы пациенток репродуктивного возраста (26–35 лет) составлял от 2 до 14 лет, женщин старшего репродуктивного возраста (36–41 год) – от 7 до 22 лет.

Статистически значимых различий по образовательному статусу, стажу и условиям труда и быта женщин из сравниваемых групп не отмечалось. Уровень дохода пациенток в группах также существенно не отличался, что можно считать закономерным: к лечению методом ЭКО прибегают в основном семьи, располагающие достаточными средствами для оплаты необходимых расходов.

Следует отметить, что при поступлении в стационар жалобы на кровянистые выделения из влагалища предъявляли не все пациентки с неразвивающейся беременностью. На кровянистые выделения из половых путей указывали 109 (67,3(3,7)%) пациенток, в то время как тянущие или схваткообразные боли в нижней части живота и/или в поясничной области отмечали в той или иной степени почти все беременные основной группы – 158 (97,5(1,2)%) (табл. 3.1). Укажем, что резкая боль в животе без кровотечения часто является признаком замершей беременности.

Среди женщин с прогрессирующей гестацией на боли жаловались только 34 (27,4(4,0)%) пациентки, а на кровянистые выделения из половых путей (в большинстве случаев скудные и мажущие) – 48 (38,7(4,4)%), что статистически значимо меньше относительно сравниваемой группы.

Маточный гипертонус, ощущавшийся как уплотнение передней стенки живота, резкое выпирание матки, определялся у 122 (75,3(3,4)%) женщин с неразвивавшейся беременностью и лишь у 53 (42,7(4,4)%) с прогрессирующей гестацией, различия статистически значимы. Таким образом, пациентки из группы сравнения имели менее выраженную симптоматику угрозы прерывания беременности и своевременно обращались за медицинской помощью, благодаря чему гестацию удалось сохранить.

Токсикоз первой половины беременности, сопровождавшийся тошнотой и головокружением, наблюдался у большинства пациенток обеих групп. Так, в основной группе им страдали 125 (77,2(3,3)%) беременных, а в группе сравнения – 92 (74,2(3,9)%), то есть примерно одинаковое в процентном выражении количество женщин.

Подчеркнем, что у 4 (2,5(1,2)%) пациенток основной группы диагноз «неразвивающаяся беременность» ставился только на основании УЗИ (без предъявления жалоб), в ходе которого выявлялись гипертонус матки, ретрохориальная гематома, гипоплазия в результате недоразвитости хориона.

Таблица 3.1

Симптомы, отмечавшиеся у пациенток при угрозе прерывания (замирании) беременности после ЭКО

(% к общему числу женщин в каждой группе)

Симптомы	Основная группа (n = 162)		Группа сравнения (n = 124)		p ₁₋₂
	Абс.	М(SD)	Абс.	М(SD)	
Боли в нижней части живота и/или в поясничной области	158	97,5(1,2)	34	27,4(4,0)	p < 0,05
Кровянистые выделения из половых путей	109	67,3(3,7)	48	38,7(4,4)	p < 0,05
Гипертонус матки	122	75,3(3,4)	53	42,7(4,4)	p < 0,05

Примечание: p₁₋₂ – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

По мнению авторов ряда исследований [22, 138], внимательного рассмотрения заслуживает «сочетание акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии..., так как именно фоновая патология ограничивает возможности адаптации к тем многообразным изменениям в организме, которые происходят во время беременности. Совокупность нескольких патологических факторов приводит в большинстве случаев к срыву компенсаторно-приспособительных процессов в фетоплацентарном комплексе с развитием признаков плацентарной недостаточности».

Анализ анамнестических данных показал, что экстрагенитальные заболевания имеются в анамнезе практически всех пациенток выделенных групп. У многих женщин отмечается сочетание патологии разного генеза, присутствуют хронические заболевания. При этом структура экстрагенитальной патологии пациенток сравниваемых групп существенно не различается. Ведущие места занимали заболевания органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, мочевыводящих путей, эндокринные заболевания, болезни органов сердечно-сосудистой системы, среди сосудистой патологии доминировала варикозная болезнь (табл. 3.2).

Ведущее место в структуре экстрагенитальной патологии у пациенток с неразвивающейся беременностью занимали болезни органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, а также заболевания мочевыводящих путей. При этом следует отметить, что такие диагнозы пищеварительного тракта, как панкреатит и холецистит, пациенткам основной группы ставились одновременно, поскольку они часто сопровождают друг друга. Анамнестические указания на эти заболевания имелись у 61 (37,7(3,8)%) пациентки из этой группы. В группе сравнения панкреатит отмечался у 43 (34,7(4,3)%) женщин, а холецистит – у 48 (38,7(4,4)%). Статистически значимых различий по данной нозологии не наблюдается.

На второй позиции в рейтинге находились эндокринные заболевания. В обеих группах высок процент женщин с ожирением и повышенным индексом массы тела. Данная эндокринная патология негативно влияет на течение гестации, вызывая осложнения различной степени тяжести и, как следствие, самопроизвольное прерывание беременности.

**Структура экстрагенитальной патологии у пациенток
с неразвивающейся и прогрессирующей беременностью после ЭКО**
(% к общему числу женщин в каждой группе)

Патология	Основная группа (n = 162)		Группа сравнения (n = 124)		p ₁₋₂
	Абс.	М(SD)	Абс.	М(SD)	
Болезни органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы:					
– гастрит;	36	22,2(3,3)	27	21,8(3,7)	p > 0,05
– дискинезия желче- выводящих путей;	42	25,9(3,4)	33	26,6(4,0)	p > 0,05
– панкреатит;	61	37,7(3,8)	43	34,7(4,3)	p < 0,05
– холецистит	61	37,7(3,8)	48	38,7(4,4)	p < 0,05
Эндокринные заболевания:					
– гипотиреоз;	23	14,2(2,7)	12	9,7(2,7)	p < 0,05
– гипертиреоз;	8	4,9(1,7)	4	3,2(1,6)	p > 0,05
– ожирение и высокий индекс массы тела;	51	31,5(3,6)	33	26,6(4,0)	p < 0,05
– сахарный диабет;	6	3,7(1,5)	2	1,6(1,1)	p < 0,05
– синдром поликистозных яичников;	24	14,8(2,8)	15	12,1(2,9)	p < 0,05
– гиперандрогения;	16	9,9(2,3)	6	4,8(1,9)	p < 0,05
– гестационный сахарный диабет	21	13,0(2,6)	11	8,9(2,6)	p < 0,05
Болезни мочевыводящих путей:					
– хронический пиелонефрит;	43	26,5(3,5)	29	23,4(3,8)	p < 0,05
– хронический цистит	6	3,7(1,5)	2	1,6(1,1)	p < 0,05
Болезни органов сердечно- сосудистой системы:					
– артериальная гипертензия;	37	22,8(3,3)	26	21,0(3,7)	p > 0,05
– варикозное расширение вен;	16	9,9(2,3)	18	14,5(3,2)	p > 0,05
– вегетососудистая дистония	22	13,6(2,7)	13	10,5(2,8)	p < 0,05
Заболевания ЛОР-органов:					
– хронический тонзиллит;	15	9,3(2,3)	12	9,7(2,7)	p > 0,05
– гайморит;	7	4,3(1,6)	10	8,1(2,4)	p > 0,05
– хронический фарингит;	22	13,6(2,7)	19	15,3(3,2)	p > 0,05
– аденоидит	17	10,5(2,4)	8	6,5(2,2)	p < 0,05

Патология	Основная группа (n = 162)		Группа сравнения (n = 124)		p ₁₋₂
	Абс.	M(SD)	Абс.	M(SD)	
Нарушения кроветворения:					
– анемия;	14	8,6(2,2)	17	13,7(3,1)	p > 0,05
– тромбофилия	32	19,8(3,1)	13	10,5(2,8)	p < 0,05
Аутоиммунные заболевания:					
– антифосфолипидный синдром	43	26,5(3,5)	21	16,9(3,4)	p < 0,05
Инфекции, передающиеся половым путем (Mycoplasma, Urea-plasma, Gardnerella vagi-nalis, Ch. Trachomatis, Herpes simplex virus 1 и 2 типа, HPV, CMV, Candida)	57	35,2(3,8)	33	26,6(4,0)	p < 0,05

Примечание: p₁₋₂ – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

У женщин с прогрессирующей беременностью после ЭКО (группа сравнения) в структуре экстрагенитальной патологии прослеживаются аналогичные тенденции.

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы в обеих группах преобладала артериальная гипертензия, а среди заболеваний ЛОР-органов – хронический фарингит.

По большинству нозологий статистически значимых различий между группами не выявлено. Однако следует отметить, что в группе пациенток с неразвивающейся (замершей) беременностью статистически значимо больше женщин с заболеваниями щитовидной железы, ожирением и повышенным индексом массы тела (см. табл. 3.2). Например, ожирение и высокий ИМТ отмечались у 51 (31,5(3,6)%) женщины основной группы и только у 33 (26,6(4,0)%) женщин группы сравнения, гипотиреоз – у 23 (14,2(2,7)%) и 12 (9,7(2,7)%) соответственно.

Такие показатели подтверждают данные о том, что гормональные нарушения, расстройства, приводящие к нарушению синтеза прогестерона, резистентность к инсулину, уменьшение яичникового резерва повышают риск самопроизвольного прерывания беременности.

Статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения получены по таким нозологиям, как синдром поликистозных яичников – у 24 (14,8(2,8)%) и 15 (12,1(2,9)%) женщин соответственно, варикозное расширение вен – у 16 (9,9(2,3)%) и 18 (14,5(3,2)%) женщин, гайморит – у 7 (4,3(1,6)%) и 10 (8,1(2,4)%), аденоидит – у 17 (10,5(2,4)%) и 8 (6,5(2,2)%), анемия – у 14 (8,6(2,2)%) и 17 (13,7(3,1)%), тромбофилия – у 32 (19,8(3,1)%) и 13 (10,5(2,8)%), антифосфолипидный синдром – у 43 (26,5(3,5)%) и 21 (16,9(3,4)%), а также инфекции, передающиеся половым путем, которые были зарегистрированы более чем у трети пациенток с неразвивавшейся беременностью – 57 (35,2(3,8))% – и более чем у четверти пациенток с прогрессирующей гестацией – 33 (26,6(4,0))%. Диагноз ставился на основании результатов исследования методом полимеразной цепной реакции.

Частое выявление инфекций, передающихся половым путем, у женщин с прервавшейся беременностью подтверждает негативное влияние инфекционного фактора на развитие гестации. Это согласуется с мнением исследователей, считающих, что причиной неразвивающейся беременности чаще всего является острый инфекционный процесс на фоне соматических и гинекологических заболеваний [121, 136].

Нередко в основной группе имело место сочетание двух инфекций, а также сочетание какой-либо инфекции с эрозией шейки матки. Однако при подготовке к циклу ЭКО женщины с выявленными репродуктивно значимыми инфекциями, передающимися половым путем, прошли курс лечения, повторное исследование биоматериала методом ПЦР показало отрицательный результат.

Обращает на себя внимание значительное число женщин с генетически обусловленной тромбофилией и антифосфолипидным синдромом в группах. Такие диагнозы статистически значимо чаще ставились пациенткам с привычным невынашиванием беременности (42 женщины из основной группы, чья гестация самопроизвольно прерывалась 2 и более раз (МКБ-10: N96 Привычный выкидыш)). Для женщин этой подгруппы также характерны эндокринная патология – дисфункция щитовидной железы, недостаточность лютеиновой фазы,

гиперандрогения и др., иммунологические нарушения. Повторные неразвивающиеся беременности приводили к гормональным нарушениям, изменениям структуры эндометрия, воспалительным заболеваниям в половой сфере и, как следствие, к дальнейшему снижению репродуктивного потенциала.

Пациентки с самопроизвольно прервавшейся беременностью после ЭКО, как правило, характеризуются отягощенным гинекологическим анамнезом. Вместе с тем, по данным исследования, число гинекологических заболеваний велико и у тех пациенток, которым удалось выносить беременность после ЭКО (табл. 3.3). Причина этого очевидна: показанием к экстракорпоральному оплодотворению для женщин обеих групп послужило бесплодие, обусловленное гинекологической патологией.

Таблица 3.3

**Структура гинекологической патологии у пациенток
с неразвивающейся и прогрессирующей беременностью после ЭКО
(% к общему числу женщин в каждой группе)**

Патология	Основная группа (n = 162)		Группа сравнения (n = 124)		p ₁₋₂
	Абс.	M(SD)	Абс.	M(SD)	
Хронический эндометрит	78	48,1(3,9)	43	34,7(4,3)	p < 0,05
Эндометриоз	9	5,6(1,8)	11	8,9(2,6)	p > 0,05
Дисфункция яичников	32	19,8(3,1)	25	20,2(3,6)	p > 0,05
Миома матки	13	8,0(2,1)	6	4,8(1,9)	p < 0,05
Полипы эндометрия	49	30,2(3,6)	24	19,4(3,5)	p < 0,05
Аденомиоз	7	4,3(1,6)	4	3,2(1,6)	p > 0,05
Патология шейки матки (хронический цервицит, эрозия, лейкоплакия шейки матки)	71	43,8(3,9)	52	41,9(4,4)	p < 0,05
Врожденные пороки развития матки (двуродная матка, удвоение тела матки и др.)	28	17,3(3,0)	9	7,3(2,3)	p < 0,05
Сальпингофорит	25	15,4(2,8)	17	13,7(3,1)	p > 0,05

Примечание: p₁₋₂ – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

В гинекологическом анамнезе пациенток как с неразвивавшейся, так и с прогрессирующей беременностью ведущее место занимает хронический эндометрит (см. табл. 3.3). Однако большинство пациенток, чья беременность после ЭКО прогрессировала, в ходе прегравидарной подготовки прошли лечение, которое позволило снять воспалительный процесс, забеременеть и родить ребенка.

Патология шейки матки находится на втором месте по частоте встречаемости, полипы эндометрия и дисфункция яичников – на третьей позиции.

Статистически значимые различия отмечаются по следующим нозологиям: хронический эндометрит, диагностированный у 78 (48,1(3,9)%) женщин основной группы и 43 (34,7(4,3)%) женщин группы сравнения, эндометриоз – у 9 (5,6(1,8)%) и 11 (8,9(2,6)%), миома матки – у 13 (8,0(2,1)%) и 6 (4,8(1,9)%), полипы эндометрия – у 49 (30,2(3,6)%) и 24 (19,4(3,5)%), аномалии развития матки – у 28 (17,3(3,0)%) и 9 (7,3(2,3)%) соответственно.

Обращает на себя внимание, что у пациенток с неразвивавшейся (замершей) беременностью статистически значимо чаще регистрировались врожденные пороки развития матки, такие как двурогая матка, удвоение тела матки и др. Число женщин с такой патологией в основной группе на 10,0% больше, чем в группе сравнения. Таким образом, полученные данные согласуются с результатами исследований, указывающими на то, что врожденная патология является одним из ведущих факторов риска невынашивания беременности [92, 129, 133].

Анализ анамнестических данных свидетельствуют о том, что характер менструальной функции у женщин выделенных групп практически не различался. Возраст менархе составил у пациенток с неразвивающейся беременностью в среднем 13,1 года, у пациенток с прогрессирующей гестацией – 12,7 года.

Нарушения менструальной функции отмечались в обеих выделенных группах. При этом чаще всего встречались меноррагия и альгоменорея (дисменорея) – у 43 (26,5(3,5)%) и 28 (17,3(3,0)%) пациенток основной группы и 31 (25,0(3,9)%) и 19 (15,3(3,2)%) пациенток группы сравнения соответственно, различия статистически значимы. Такое нарушение, как меноррагия (гиперме-

норея), можно объяснить эндокринными причинами: бесплодие эндокринного генеза часто сочетается с обильной кровопотерей во время менструации.

Значительно реже отмечались случаи олигоменореи – у 9 пациенток основной группы (5,6(1,8)%) и 11 пациенток группы сравнения (8,9(2,6)%). Аменорея наблюдалась только у 1 (0,6(0,6)%) женщины с неразвивавшейся беременностью. Кроме того, у 1 (0,8(0,8)%) пациентки из группы сравнения цикла ЭКО, в котором использовалась донорская яйцеклетка, предшествовал десятилетний период менопаузы (ребенок родился у пациентки в возрасте 61 года).

Анализ показателей репродуктивной функции (акушерский анамнез) у женщин выделенных групп (табл. 3.4) свидетельствовал о том, что число беременностей, как и искусственных абортов, статистически значимо больше у пациенток основной группы. Если в среднем на 1 женщину в основной группе приходилось 3,1 беременности, то на 1 женщину в группе сравнения – лишь 2,4. Однако гестация у пациенток основной группы чаще прерывалась на различных сроках.

Таблица 3.4

**Показатели репродуктивной функции (акушерский анамнез)
у женщин с неразвивающейся и прогрессирующей беременностью
(% к общему числу женщин в каждой группе)**

Акушерский анамнез	Основная группа (n = 162)		Группа сравнения (n = 124)		p ₁₋₂
	Абс.	M(SD)	Абс.	M(SD)	
Неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш	294	181,5(9,6)	175	141,1(6,8)	p < 0,05
Роды (в том числе после предыдущего цикла ЭКО)	33	20,4(3,2)	41	33,1(4,2)	p > 0,05
Искусственный аборт	178	109,9(2,6)	84	67,7(4,2)	p < 0,05

Примечание: p₁₋₂ – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

Число искусственных абортов в группе пациенток с неразвивающейся беременностью превышает аналогичный показатель сравниваемой группы на 42,2% (см. табл. 3.4).

В анамнезе пациенток обеих групп имеются указания на хирургические вмешательства по поводу миомы матки, полипов и гиперплазии эндометрия, кисты яичника и других заболеваний органов малого таза. Данные об операциях на органах малого таза у пациенток сравниваемых групп представлены в табл. 3.5.

Таблица 3.5

**Хирургические вмешательства на органах малого таза
у пациенток сравниваемых групп
(% к общему числу женщин в каждой группе)**

Виды хирургического вмешательства	Основная группа (n = 162)		Группа сравнения (n = 124)		p ₁₋₂
	Абс.	M(SD)	Абс.	M(SD)	
Операции на матке	10	6,2(1,9)	4	3,2(1,6)	p < 0,05
Операции на придатках	14	8,6(2,2)	12	9,7(2,7)	p > 0,05
Выскабливания полости матки по поводу полипов и гиперплазии эндометрия	61	37,7(3,8)	47	37,9(4,4)	p < 0,05
Лечебно-диагностические выскабливания	234	144,4(6,3)	45	36,3(4,3)	p < 0,05

Примечание: p₁₋₂ – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

Статистически значимые различия отмечены по операциям на матке, проведенным у 10 (6,2(1,9)%) женщин основной группы и лишь у 4 (3,2(1,6)%) женщин группы сравнения, и лечебно-диагностическим выскабливаниям – у 234 (144,4(6,3)%) и 45 (36,3(4,3)%) соответственно. Число лечебно-диагностических выскабливаний в группе пациенток, беременность которых не развивалась, больше в 5,2 раза, что, очевидно, стало следствием диагностики и лечения гинекологической патологии, обусловившей невынашивание беременности.

Таким образом, внутриматочные вмешательства (в том числе искусственный аборт, при котором использовали традиционный хирургический кюретаж) послужили причиной механических повреждений и воспалительных

изменений внутреннего слоя матки, что, в свою очередь, привело к функциональной неполноценности эндометрия и отрицательно сказалось на репродуктивной функции.

Сравнительный анализ показал достоверную взаимозависимость числа случаев неразвивающейся беременности от количества искусственных абортов и лечебно-диагностических выскабливаний в анамнезе.

Следует отметить, что бесплодие, включающее мужской фактор, также чаще отмечалось у пациенток с неразвивающейся беременностью (диагноз «мужское бесплодие» ставился на основании спермограммы мужа).

Частота комбинированного бесплодия в основной группе составила 54% (у 88 пар), в группе сравнения – 28% (у 34 пар). Согласно показателям спермограммы, у мужчин из этих пар были снижены концентрация (олизооспермия) и количество активно подвижных сперматозоидов (астенозооспермия).

Анализ анамнестических данных у мужчин – супругов пациенток с невынашиванием беременности выявил высокую частоту встречаемости перенесенного эпидемического паротита, хронического простатита, а также операций по поводу паховых грыж и варикоцеле по сравнению с контрольной группой. Тем не менее различия по этому показателю между группами не являются статистически значимыми.

Сочетание методов ЭКО и ИКСИ при лечении бесплодия в группе сравнения использовалось примерно в 1,3 раза чаще, чем в основной группе. Это позволяет предположить, что при совместном использовании вспомогательных репродуктивных технологий эффективность экстракорпорального оплодотворения повышается, равно как и вероятность благоприятного исхода беременности.

Таким образом, возраст, образование, социальный и семейный статус, а также уровень дохода пациенток выделенных групп не имеют существенных различий. Аналогичная тенденция прослеживается в отношении экстрагенитальной и гинекологической патологии. Отсутствие статистически значимых различий по большинству нозологий можно объяснить тем, что бесплодие

женщин обеих групп, ставшее показанием к экстракорпоральному оплодотворению, развивалось на фоне одних и тех же гинекологических и экстрагениальных заболеваний.

Тем не менее пациентки основной группы имели более выраженные и чаще наблюдавшиеся симптомы угрозы прерывания беременности – боли в нижней части живота и/или в поясничной области, кровянистые выделения из половых путей, гипертонус матки. Для них чаще были характерны такие нарушения здоровья и заболевания, как ожирение и высокий индекс массы тела, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, синдром поликистозных яичников, хронический эндометрит, полипы эндометрия, аномалии развития матки.

Лечебно-диагностические выскабливания и искусственные аборты, которые статистически значимо чаще отмечались в анамнезе пациенток с неразвивавшейся беременностью, негативно повлияли на состояние эндометрия и в целом на репродуктивную функцию этой категории женщин. Следовательно, подобные внутриматочные вмешательства можно назвать одним из факторов риска невынашивания беременности.

Другие факторы, способствующие самопроизвольному прерыванию беременности пациенток после экстракорпорального оплодотворения, описаны в следующей главе.

Глава 4. ОСОБЕННОСТИ НЕВЫНАШИВАНИЯ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

В настоящее время замершая (неразвивающаяся) беременность диагностируется примерно в 15 % успешных случаев зачатия на ранних сроках после ЭКО (до 10 недель) [21], что является значительной долей репродуктивных потерь.

Однако потеря беременности может происходить не только в период имплантации эмбриона после успешного оплодотворения яйцеклетки, но и на более поздних этапах. В рамках нашего исследования отмечены случаи самопроизвольного прерывания индуцированной беременности как в первом (рис. 4.1), так и во втором, и третьем триместре. Причины этого различны, одной из них может стать, например, многоплодие: при вынашивании двух и более плодов часто наблюдается клиническая картина истмико-цервикальной недостаточности, при которой существует угроза прерывания гестации.

При оценке факторов риска невынашивания (замирания) беременности нами систематизировались данные о сроке ее самопроизвольного прерывания у пациенток, прошедших ЭКО (табл. 4.1).

Таблица 4.1

**Сроки прерывания гестации у пациенток,
забеременевших после цикла экстракорпорального оплодотворения (n = 162)**

I триместр		II триместр		III триместр	
Абс.	M(SD)	Абс.	M(SD)	Абс.	M(SD)
118	72,8(3,5)	29	17,9(3,0)	15	9,3(2,3)

4.1. Невынашивание индуцированной беременности в первом триместре

Согласно полученным данным, наибольшее количество индуцированных беременностей – 118 (72,8(3,5)%) – прекратило развиваться в первом триместре.

Гистологическое исследование abortивного материала показало, что основными причинами остановки беременности стали хромосомные аномалии (преимущественно хромосомная патология трофобласта) и врожденные пороки развития плода (в основном врожденные пороки сердца) – они отмечались в 69 (58,5(4,5)%) и 31 (26,3(4,1)%) случае соответственно (табл. 4.2).



Рис. 4.1. Беременность, замершая в срок 7–8 недель.

Пациентка М., 33 года. Собственное наблюдение

Известно, что в патогенезе репродуктивных потерь важную роль играет эндометриальный фактор. Неполюценная трансформация желез эндометрия на фоне гормональной поддержки всех пациенток, вступивших в цикл экстракорпорального оплодотворения, отмечалась у 54 (46,0(4,6)%) женщин, чья беременность прервалась в первом триместре. Наиболее часто наблюдались отставание в созревании желез, их неравномерное распределение в строме, уплотнение стромальной матрицы. Имплантация бластоцисты в эндометрий с неполноценной трансформацией, наблюдающейся при хроническом эндометрите (зача-

стую стертых его формах), в итоге приводила к невынашиванию индуцированной беременности.

Следует отметить, что, несмотря на тщательную подготовку к циклу ЭКО, предусматривающую санацию очагов хронической инфекции, хронический воспалительный процесс в матке значительной части женщин продолжался, что можно объяснить снижением общего иммунного статуса пациенток и неадекватностью проводимой антибактериальной терапии на фоне изменившейся в последнее время этиологической структуры инфекционных заболеваний.

Таблица 4.2

Этиологическая структура гестационных потерь в первом триместре у пациенток, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения (по данным анамнеза)

Патология женщин с гестационными потерями в 1-м триместре	Число пациенток с данной патологией (n = 118) Абс./ M(SD)
Хромосомные аномалии	69 (58,5(4,5)%)
Врожденные пороки развития плода	31 (26,3(4,1)%)
Неполноценная трансформация желез эндометрия (хронический эндометрит)	54 (46,0(4,6)%)
Инфекции	7 (5,9(2,2)%)

Инфекционный фактор в чистом виде, по заключению патоморфолога, послужил причиной перинатальных потерь лишь в 7 случаях (5,9(2,2)%). Кроме того, имело место сочетание двух и более причин остановки беременности. Например, к выявленным хромосомным аномалиями врожденным порокам развития плода или хроническим инфекциям присоединялся эндометриальный фактор. Подчеркнем, что при гистологическом исследовании могут не выявляться классические морфологические признаки эндокринной патологии. Однако при этом, по мнению исследователей, «нарушения метаболизма (при аутоиммунном тиреоидите, сахарном диабете), возраст матери... являются общепризнанными факторами, провоцирующими образование неполноценных и не-

сбалансированных гамет и зигот у человека» [147, 148], что может привести к прекращению развития плода.

По данным нашего исследования, неразвивающаяся (замершая) беременность отмечалась в первом триместре у 88 (54,3(3,9)%) пациенток с эндокринными нарушениями в анамнезе, включенных в исследование (в целом те или иные эндокринные расстройства отмечались у 112 пациенток основной группы и 66 пациенток группы сравнения). Это составляет примерно $\frac{3}{4}$ всех репродуктивных потерь в первом триместре. При этом у большинства пациенток с замершей беременностью индекс массы тела превышал 25 кг/м².

В ходе ультразвукового исследования в первом триместре при неразвивающейся (замершей) беременности наблюдалась следующая картина. В ряде случаев после оплодотворения яйцеклетки не происходило имплантации эмбриона, сохранялось пустое плодное яйцо (рис. 4.2).

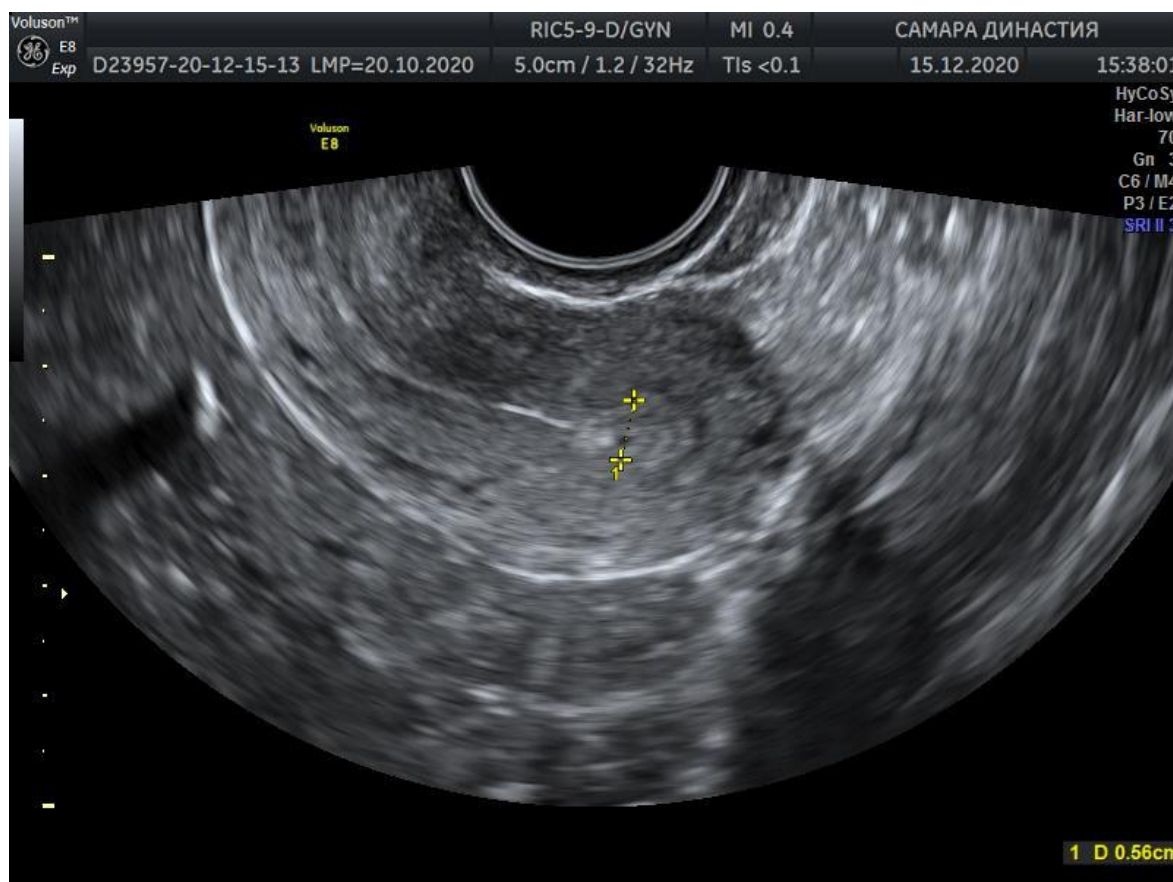


Рис. 4.2. Замершая беременность. Анэмбриония. Пациентка У., 32 года.
Собственное наблюдение

В других случаях развитие эмбриона остановилось на ранних стадиях (рис. 4.3).



Рис. 4.3. Беременность, замершая в 7 недель. Пациентка А., 29 лет. Собственное наблюдение

Отдельно остановимся на потерях беременности после использования метода ИКСИ как наиболее перспективного в случаях мужской субфертильности. Прекращение развития беременности после ИКСИ на ранних сроках наблюдалось у 9 (5,6(1,8)%) женщин, что можно объяснить недостатками спермы и др. Однако нельзя расценивать данные репродуктивные неудачи только как следствие применения ИКСИ: во многих случаях бесплодие носило сочетанный характер (факторы бесплодия у супружеской пары сочетались).

4.2. Невынашивание индуцированной беременности во втором триместре

Во втором, наиболее «спокойном» триместре беременности уже завершена фаза имплантации, полностью сформирована плацента и угроза отторжения плода гораздо меньше, чем на ранних сроках. Однако и в этот период суще-

ствует вероятность гибели плода. Во втором триместре остановка гестации произошла у 29 (17,9(3,0)%) пациенток. Наиболее часто причиной прекращения гестации служила первичная (до 16 недель беременности) или вторичная (после 16 недель беременности) плацентарная недостаточность.

Согласно нашим наблюдениям, проводившимся в ГБУЗ «МЦ Династия», второй триместр беременности нельзя охарактеризовать как период полной стабильности для женщин после экстракорпорального оплодотворения. В срок около 20 недель зачастую возникают признаки острой плацентарной недостаточности, требующие незамедлительного принятия мер для сохранения беременности.

Как правило, плацентарная недостаточность является следствием какого-либо заболевания. Первичная плацентарная недостаточность, при которой в плаценте формируются неполноценные сосуды, взаимосвязана с такими заболеваниями женщины, имевшимися в ее анамнезе до беременности, как сахарный диабет, болезни щитовидной железы, артериальная гипертензия, пиелонефрит, тромбофилия, патология матки.

Возникший на фоне беременности гестационный диабет, анемия, различные инфекции, а также гестоз и многоплодная беременность являются факторами, способствующими возникновению вторичной плацентарной недостаточности.

УЗИ, проводимое после ЭКО в плановом порядке в срок 11–14 недель, дает представление о точном месте прикрепления плаценты и ее развитии. Следующее ультразвуковое исследование согласно действовавшему до января 2021 года приказу № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» от 1.11.2012 проводилось во втором триместре в срок 18–21 неделя. В процессе УЗИ производилось измерение толщины плаценты и определение степени ее зрелости. С 1 января 2021 года вступил в силу приказ № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» от 20.10.2020.

В соответствии с этим регламентирующим документом ультразвуковой скрининг второго триместра проводится в срок 19–21 неделя и не предусматривает измерения толщины плаценты и определения степени ее зрелости.

Отметим, что большинство включенных в наше ретроспективное исследование пациенток (94%) проходило обследование в период до 2021 года. В ходе скринингового ультразвукового исследования всем пациенткам групп ЭКО проводилась доплерография маточно-плодового кровотока (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Проведение доплерографии маточно-плодового кровотока

С помощью метода доплерографии оценивалась циркуляция крови в сосудах пуповины, матки, средней мозговой артерии плода, в венозном протоке плода. В период исследования действовала следующая классификация.

1. При выявленной степени нарушения кровотока 1а (снижение только маточно-плацентарного кровотока), 1б (снижение только плодово-плацентарного кровообращения) и 2-й степени имеется возможность сохранить гестацию.

2. Вторая степень предполагает одновременное нарушение и фетоплацентарного, и маточно-плацентарного кровотока, но при этом нарушения кро-

вотока не достигают критических значений. При второй степени нарушения кровообращения беременную женщину госпитализируют и проводят лечение, а при необходимости – досрочное родоразрешение.

3. При 3-й степени отмечается критическое нарушение фетоплацентарного кровотока на фоне нарушенного или нормального маточно-плацентарного кровотока, угрожающее жизни плода и требующее незамедлительного родоразрешения путем кесарева сечения.

В настоящее время при проведении доплерографического исследования определяют только значение ПИ (ИР и СДО не являются обязательными для определения).

Результаты доплерографии пациенток с прервавшейся (замершей) во втором триместре беременностью представлены в табл. 4.3.

Референсные значения доплерометрических показателей пульсационного индекса артерий пуповины и церебрально-плацентарного отношения, а также пульсационного индекса маточных артерий приведены в приложениях 1 и 2 (М.В. Медведев, 1996).

Таблица 4.3

Показатели доплерографии маточно-плодового кровотока у пациенток с прервавшейся (замершей) во втором триместре беременностью (n = 29)

Основные показатели	Нормативные значения в 20–22 недели беременности	Число пациенток с отклонениями от нормативных значений	Значения у пациенток с прервавшейся беременностью (n = 29)
ИР маточных артерий	0,36–0,68	25 (86,2(6,4)%)	0,70–0,81
ПИ маточных артерий	0,62–1,6	25 (86,2(6,4)%)	0,90–2,09
ИР артерий пуповины	0,61–0,82	22 (75,9(7,9)%)	0,81–0,90
ПИ артерий пуповины	1,05–1,66	22 (75,9(7,9)%)	1,47–1,72
СДО артерий пуповины	≤ 4,4	19 (65,5(8,8)%)	4,4–5,0
СДО маточных артерий	≤ 2,5	20 (69,0(8,6)%)	2,4–2,8
СДО в средней мозговой артерии*	Менее 2,9	4 (13,8(6,4)%)	2,7–3,2
ПИ в СМА	1,44–2,34	4 (13,8(6,4)%)	1,30–1,44

* – определялось при отрицательном резус-факторе матери.

Как показывают результаты исследования, все 29 пациенток, индуцированная беременность которых прервалась во втором триместре, имели в анамнезе эндокринные заболевания и/или гипертонию, анемию, пиелонефрит, а в некоторых случаях – многоплодную беременность (рис. 4.5).

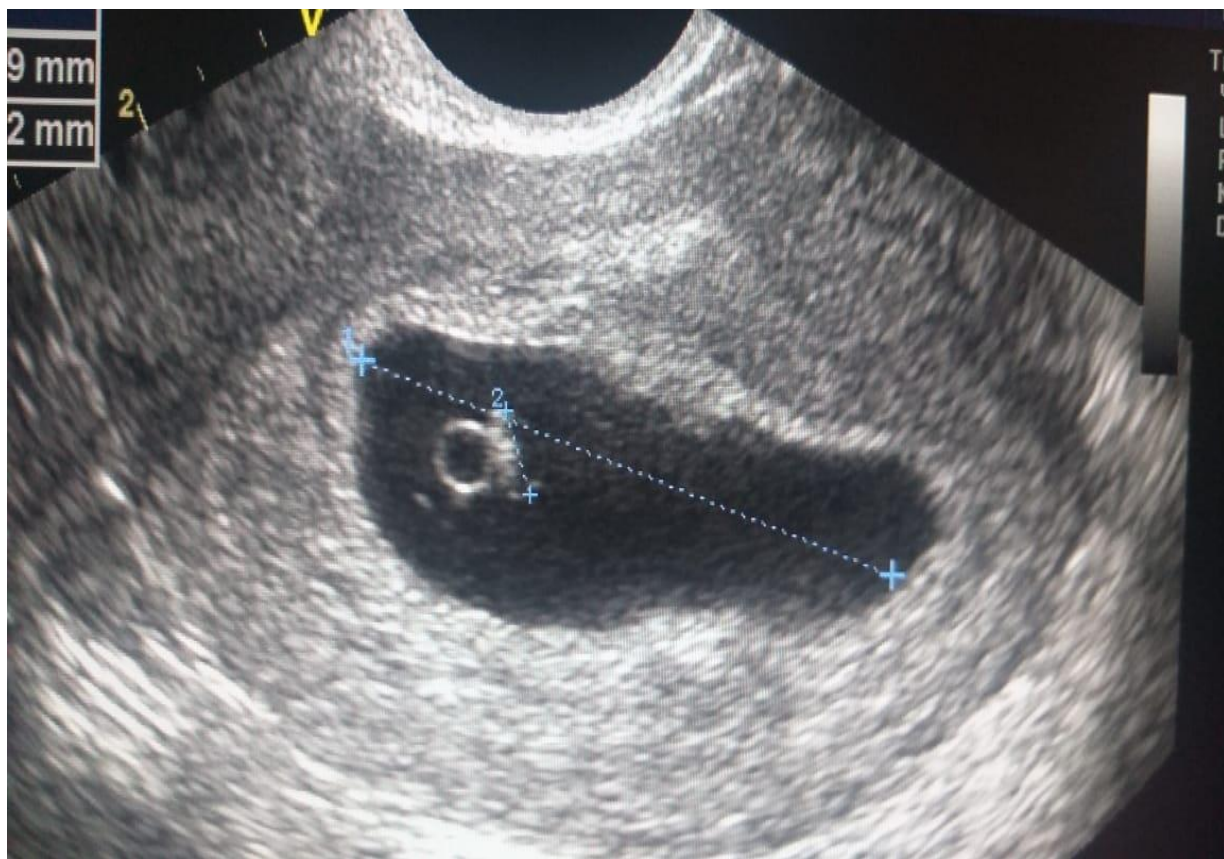


Рис. 4.5. Монохориальная диамниотическая двойня:
1-й плод – частота сердечных сокращений 113 ударов в минуту,
2-й плод – частота сердечных сокращений отсутствует

В ходе доплерографии увеличение индекса резистентности (ИР) и систоло-диастолического отношения (СДО) в маточных артериях, а также повышение пульсационного индекса для артерии пуповины было зарегистрировано у подавляющего большинства обследованных пациенток (см. табл. 4.3), что являлось признаком фетоплацентарной недостаточности, сосудистой патологии.

ИР и СДО в пуповинах различались у всех 7 пациенток с многоплодием.

Снижение СДО и ИР в мозговой артерии наблюдалось при крайне тяжелом состоянии плода в 4 случаях.

Укажем, что диагностированная плацентарная недостаточность была декомпенсированной у всех пациенток и повлекла за собой прекращение жизнедеятельности плода. Внутриутробная гибель плода произошла у 21 (72,4(8,3)%) пациентки, а преждевременные роды с рождением маловесного плода – у 8 (27,6(8,3)%) женщин.

При рассмотрении этиологической структуры гестационных потерь обращает на себя внимание значительное число женщин с эндокринными заболеваниями и нарушениями – гипо- и гипертиреозом, сахарным диабетом, в том числе гестационным, не сопровождавшимся резким повышением уровня глюкозы, гиперандрогенией, ожирением или существенной избыточной массой тела. Таких женщин было 17 (58,6(9,1)%), что составляет более половины пациенток с самопроизвольно прервавшейся во втором триместре гестацией (табл. 4.4). Стимуляция овуляции, являющаяся одним из основных этапов программы ЭКО, способна вызвать обострение имевшихся эндокринных расстройств [71, 73, 94, 97, 107].

Следует отметить, что замершие беременности часто наблюдаются у женщин со стертыми формами гормональных нарушений. Так, у 5 (17,2(7)%) пациенток во время беременности был диагностирован субклинический гипотиреоз, при котором несущественно или достаточно выраженно изменяется уровень тиреотропного гормона (ТТГ), в то время как все остальные параметры щитовидной железы остаются в пределах референсного интервала. На начальной стадии заболевания нет ярко выраженных специфических признаков, а имеющиеся симптомы – повышенную утомляемость, отечность, слабость в мышцах и др. – можно объяснить стрессами или нагрузкой при выполнении трудовых обязанностей. Значительный набор веса часто связывают с гормональной перестройкой организма во время беременности. Тем не менее нехватка тиреоидного гормона (особенно в случаях отсутствия гормональной заместительной терапии или ее неадекватного проведения) отрицательно сказывается на функционировании организма матери и развитии плода, который испыты-

вает гипоксию. Это может повлечь за собой преждевременную гибель плода и самопроизвольный выкидыш.

У 1 (3,4(3,4)%) пациентки, потерявшей плод, отмечался гипертиреоз.

Таблица 4.4

Этиологическая структура гестационных потерь второго триместра у пациенток, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения (по данным анамнеза)

Патология женщин с гестационными потерями во 2-м триместре	Число пациенток с данной патологией (n = 29) Абс./ М(SD)
Заболевания щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз)	6 (20,7(7,5)%)
Гиперандрогения	3 (10,3(5,7)%)
Сахарный диабет, в том числе гестационный	4 (13,8(6,4)%)
Ожирение или значительная избыточная масса тела	4 (13,8(6,4)%)
Гипертония	3 (10,3(5,7)%)
Патология матки (миома матки, эндометриоз, аномалии развития матки)	6 (20,7(7,5)%)
Многоплодная беременность	7 (24,1(7,9)%)
Тромбофилия	5 (17,2(7,0)%)
Хромосомные аномалии	3 (10,3(5,7)%)
Антифосфолипидный синдром	1 (3,4(3,4)%)

Как показывают результаты исследования, во втором триместре беременность прекратила развиваться у 4 (13,8(6,4)%) пациенток с сахарным диабетом. Отмечающаяся у них инсулинорезистентность и, как следствие, гипергликемия влияет и на метаболизм в целом, и на состояние эндотелия сосудов в частности. Гестационный сахарный диабет увеличивает риск преэклампсии и неблагоприятного исхода для плода. Опасность заболевания состоит в том, что в большинстве случаев оно длительное время протекает бессимптомно. По действовавшему ранее приказу № 572-н глюкозотолерантный тест проводился женщинам на 14-й неделе беременности.

Плацентарная недостаточность может стать также следствием гиперандрогении, для которой свойственно повышение уровня тестостерона в крови. По данным нашего исследования, во втором триместре потеряли беременность

3 (10,3(5,7)%) пациентки с гиперандрогенией, имевшие также экстрагенитальную патологию.

Одной из причин прекращения развития беременности во втором триместре являлись хромосомные аномалии, не проявившие себя на ранних сроках, — они установлены по результатам исследования гистологического материала у 3 (10,3(5,7)%) женщин.

Стимуляция суперовуляции при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, а также перенос в матку более чем одного эмбриона после ЭКО приводят к значительному увеличению частоты многоплодной беременности. При отсутствии редукции, выполняемой обычно в 10–13 недель гестации, нередко появляются признаки диссоциированного развития плодов, что сказывается на исходе беременности. Многоплодная монохориальная беременность, которая ассоциируется с высоким риском осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода, прервалась во втором триместре у 7 (24,1(7,9)%) пациенток основной группы. При этом отмечалось развитие таких грозных осложнений, как фето-фетальный трансфузионный синдром, синдром анемии-полицитемии, синдром обратной артериальной перфузии.

4.3. Невынашивание индуцированной беременности в третьем триместре

В третьем триместре беременность прервалась у 15 (9,3(2,3)%) женщин, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения и включенных в исследование. Ведущей причиной потери плода оставалась фетоплацентарная недостаточность, часто возникающая как осложнение преэклампсии, и отслойка либо предлежание плаценты у пациенток с аномалиями матки и/или эндометритом.

Оценка состояния кровотока плода, являвшаяся согласно приказу № 572-н обязательной в 30–34 недели беременности для женщин групп ЭКО, показала увеличение индекса резистентности и систоло-диастолического отношения в маточных артериях почти у всех обследованных пациенток — 14 (93,3(6,4)%).

Оценка количества околоплодных вод показала преобладание маловодия, отмечавшегося у 9 (60,0(12,6)%) пациенток группы.

Результаты доплерографии пациенток, у которых произошла внутриутробная гибель плода в третьем триместре беременности, представлены в табл. 4.5 (Медведев М.В., 1996 г.).

Таблица 4.5

**Показатели доплерографии маточно-плодового кровотока
у пациенток с внутриутробной гибелью плода в третьем триместре беременности**

Основные показатели	Нормативные значения в 32–33 недели беременности	Число пациенток с отклонениями от нормативных значений	Значения у пациенток с прервавшейся беременностью (n = 15)
ИР маточных артерий	0,34–0,61	14 (93,3(6,4)%)	0,54–0,71
ПИ маточных артерий	0,51–1,86	14 (93,3(6,4)%)	0,57–1,88
ИР артерий пуповины	0,52–0,75	9 (60,3(12,6)%)	0,66–0,89
ПИ артерий пуповины	0,67–1,17	10 (66,7(12,2)%)	1,0–1,73
СДО артерий пуповины	Менее 3,2	12 (80,0(10,3)%)	3,0–3,5
СДО маточных артерий	Менее 2,3	14 (93,3(6,4)%)	2,1–2,7
СДО в средней мозговой артерии*	Менее 2,4	2 (13,3(8,8)%)	1,9–2,8
ПИ в СМА	Более 1,43	2 (13,3(8,8)%)	1,38–1,45

* – определялось при отрицательном резус-факторе матери.

Как известно, при выявлении плацентарной недостаточности в 3-м триместре беременности эффективного лечения не существует. Неудовлетворительные доплерометрические характеристики указывали на существенные нарушения кровотока, которые не удалось компенсировать, что и привело к неблагоприятному исходу беременности.

Следует отметить, что в 2020–2021 годах согласно приказу Минздрава РФ при плановой госпитализации беременные проходят ПЦР-тестирование на COVID-19. У 4 (26,7(11,4)%) госпитализированных в третьем триместре женщин COVID-тест был положительным, при этом симптомов заболевания не наблюдалось. 3 (20,0(10,3)%) из них доносили беременность, она завершилась рождением

живого плода. У 1 (6,7(6,4)%) женщины беременность прервалась в 33 недели в связи с развитием фетоплацентарной недостаточности, ребенок погиб.

Таблица 4.6

Этиологическая структура гестационных потерь третьего триместра у пациенток, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения (по данным анамнеза)

Патология женщин с гестационными потерями в 3-м триместре	Число пациенток с данной патологией (n = 15)
Преэклампсия (гипертензия)	9 (60,0(12,6)%)
Заболевания щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз)	6 (40,0(12,6)%)
Сахарный диабет	2 (13,3(8,8)%)
Ожирение или значительная избыточная масса тела	7 (46,7(12,9)%)
Антифосфолипидный синдром	3 (20,0(10,3)%)
Инфекции	1 (6,7(6,4)%)
Патология матки (аномалии развития матки)	3 (20,0(10,3)%)
Многоплодная беременность	4 (26,7(11,4)%)
Истмико-цервикальная недостаточность	5 (33,2(12,2)%)

В третьем триместре этиологическая структура гестационных потерь незначительно изменилась по сравнению со вторым триместром (табл. 4.6). На первое место в этот период выходит преэклампсия (гипертензия), диагностированная у 9 (60,0(12,6)%) пациенток, однако эндокринные нарушения по-прежнему остаются на ведущих позициях – заболеваниями щитовидной железы страдали 6 (40,0(12,6)%) пациенток, потерявших беременность в 3-м триместре, сахарным диабетом – 2 (13,3(8,8)%). Кроме того, 7 (46,7(12,9)%) женщин имели ожирение или существенную избыточную массу тела.

У 4 (26,7(11,4)%) женщин репродуктивная неудача была связана с многоплодием, у 3 (20,0(10,3)%) – с аномалиями развития матки. Истмико-цервикальная недостаточность негативно повлияла на исход беременности у 5 (33,2(12,2)%) пациенток, антифосфолипидный синдром – у 3 (20,0(10,3)%).

Определенную роль в невынашивании беременности играл инфекционный фактор, который в настоящее время все чаще ассоциируется с COVID-19.

4.4. Индуцированная беременность у женщин группы сравнения

У всех 124 женщин группы сравнения беременность, возникшая в результате экстракорпорального оплодотворения, успешно завершилась рождением жизнеспособного плода. При этом результаты доплерографического исследования в ряде случаев указывали на снижение маточно-плацентарного или/и плодово-плацентарного кровотока, но нарушения не достигали критических значений.

Таблица 4.7

**Показатели доплерографии маточно-плодового кровотока
во втором триместре у пациенток с благополучным исходом беременности (n = 124)**

Основные показатели	Нормативные значения в 20–21 неделю беременности	Число пациенток с отклонениями от нормативных значений	Значения у пациенток с отклонениями от нормы
ИР маточных артерий	0,36–0,68	28 (22,6(3,8)%)	0,69–0,73
ПИ маточных артерий	0,62–1,6	31 (25,0(3,9)%)	1,91–1,94
ИР артерий пуповины	0,61–0,82	24 (19,4(3,5)%)	0,83–0,84
ПИ артерий пуповины	1,05–1,66	22 (17,7(3,4)%)	1,53–1,56
СДО артерий пуповины	≤ 4,4	16 (12,9(3,0)%)	4,4–4,8
СДО маточных артерий	≤ 2,5	29 (23,4(3,8)%)	2,5–2,8
ПИ в СМА	1,44–2,34	29(23,4(3,8)%)	1,30–1,38

* – определялось при отрицательном резус-факторе матери.

Так, во втором триместре нарушения кровотока в маточных артериях наблюдались у 59 (47,6(4,5)%) пациенток, в артериях пуповины – у 46 (37,1(4,3)%) пациенток (табл. 4.7). Систоло-диастолическое отношение маточных артерий было повышенным у 29 (23,4(3,8)%) женщин, а СДО артерий пуповины – у 16 (12,9(3,0)%). Однако диапазон отклонений от нормативных значений был достоверно меньшим, чем у пациенток с неудачным исходом беременности.

Следует отметить, что во втором триместре гестации (18–21 неделя) может регистрироваться временное нарушение кровотока в маточных артериях – это объясняется незавершенностью процесса инвазии цитотрофобласта. При

фиксации такого нарушения в маточных артериях необходимо наблюдение в динамике – рекомендуется повторно провести доплерографию через несколько недель. Имеются основания предполагать, что у части женщин кровоток был снижен по указанной причине и в дальнейшем значения достигли нормы, что позволило благополучно доносить беременность.

Таблица 4.8

**Показатели доплерографии маточно-плодового кровотока
в третьем триместре у пациенток с благополучным исходом беременности (n = 124)**

Основные показатели	Нормативные значения в 32–33 недели беременности	Число пациенток с отклонениями от нормативных значений	Значения у пациенток с отклонениями от нормы
ИР маточных артерий	0,34–0,61	20 (16,1(3,3)%)	0,61–0,66
ПИ маточных артерий	0,51–0,86	18 (14,5(3,2)%)	0,90–1,53
ИР артерий пуповины	0,52–0,75	15 (12,1(2,9)%)	0,75–0,77
ПИ артерий пуповины	0,67–1,17	15 (12,1(2,9)%)	1,37–1,70
СДО артерий пуповины	Менее 3,2	11 (8,9(2,6)%)	3,2–3,4
СДО маточных артерий	Менее 2,3	17 (13,7(3,1)%)	2,3–2,6
СДО в средней мозговой артерии*	Менее 2,4	4 (3,2(1,6)%)	2,4–2,8
ПИ в СМА	Более 1,43	4 (3,2(1,6)%)	1,40–1,30

* – определялось при отрицательном резус-факторе матери.

В третьем триместре нарушения кровотока у беременных группы сравнения также не достигали критических значений (табл. 4.8), при наличии нарушений их удавалось компенсировать либо проводить досрочное родоразрешение, не отразившееся на жизнеспособности плода.

В целом удельный вес женщин группы сравнения, прошедших доплерографию во втором и третьем триместре, с отклонениями от нормативных значений значительно меньше по сравнению с основной группой. Если среди женщин, не сохранивших беременность, отклонения от тех или иных нормативных значений наблюдались во втором триместре у 127 (78,4(3,2)%), то в группе пациенток с успешно завершившейся гестацией – у 68 (54,8(4,5)%), что статистически значимо меньше ($p < 0,05$). В третьем триместре отклонения от норма-

тивных значений по результатам доплерографии регистрировались у 63 (50,8(4,5)%) пациенток основной группы и лишь у 32 (25,8(3,9)%) беременных группы сравнения, что в 2 раза меньше ($p < 0,05$).

Следует отметить, что пациентки группы сравнения тоже имели отягощенный анамнез и вынуждены были прибегнуть к ЭКО. Однако среди них было статистически достоверно меньше женщин с эндокринными заболеваниями, ожирением или повышенной массой тела, а также с многоплодной беременностью (части таких пациенток была произведена редукция плода), что позволяет указать на определяющую роль этих заболеваний в невынашивании (замирании) беременности после ЭКО.

Как показывают результаты исследования, среди женщин с благополучным исходом гестации после экстракорпорального оплодотворения велик удельный вес пациенток, забеременевших после второй или третьей попытки ЭКО. Таких женщин в группе сравнения насчитывалось 92 (74,2(3,9)%). Следовательно, терапия, проведенная после неудачи ЭКО (в рамках прегравидарной подготовки к очередной беременности), позволяет снизить риск невынашивания (замирания) гестации.

Выводы. Самопроизвольное прерывание (замирание) беременности после ЭКО может иметь место как в первом, так и во втором, и в третьем триместре. Наибольшее количество индуцированных беременностей – 118 (72,8(3,5)%) – прекратило развиваться в первом триместре. Основными причинами остановки беременности на ранних сроках стали хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода – они отмечались в 69 (58,5(4,5)%) и 31 (26,3(4,1)%) случае соответственно.

Прекращение развития беременности после ИКСИ наблюдалось на ранних сроках у 9 (5,6(1,8)%) женщин. Однако эти репродуктивные неудачи нельзя расценивать только как следствие применения ИКСИ: во многих случаях бесплодие носило сочетанный характер.

Во втором триместре беременность остановилась у 29 (23,4(3,8)%) пациенток, наиболее часто причиной замирания служила первичная или вторичная

плацентарная недостаточность, признаки которой были выявлены в ходе доплерографии у большинства пациенток. В этиологической структуре гестационных потерь второго триместра ведущее место занимают болезни щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение и избыточная масса тела, патология матки, тромбофилия, а также многоплодная беременность. Плацентарная недостаточность формировалась на фоне указанных заболеваний.

В третьем триместре беременность прервалась у 15 (12,1(2,9)%) женщин, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения. Ведущей причиной утраты плода оставалась фетоплацентарная недостаточность, часто возникающая как осложнение преэклампсии, и отслойка либо предлежание плаценты у пациенток с аномалиями матки и/или эндометритом.

Оценка состояния кровотока плода в третьем триместре показала увеличение индекса резистентности и систоло-диастолического отношения в маточных артериях почти у всех пациенток с самопроизвольно прервавшейся беременностью – 14 (11,3(2,8)%). В третьем триместре этиологическая структура гестационных потерь незначительно изменилась по сравнению со вторым триместром. На первое место в этот период вышла преэклампсия (гипертензия), диагностированная у 9 (7,3(2,3)%) женщин, однако эндокринные нарушения по-прежнему оставались на ведущих позициях – они были зафиксированы у 15 (12,1(2,9)%) пациенток.

В группе сравнения показатели нарушений маточно-плацентарного или/и плодово-плацентарного кровотока не достигали критических значений, при наличии нарушений их удавалось компенсировать либо проводить досрочное родоразрешение.

По результатам доплерографии удельный вес женщин группы сравнения, прошедших обследование во втором и третьем триместре, с отклонениями от нормативных значений значительно меньше по сравнению с основной группой: во втором триместре – на 23,6%, а в третьем триместре – в 2 раза.

Полученные данные позволяют говорить об определяющей роли эндокринной патологии в прекращении развития беременности на разных сроках после ЭКО.

Глава 5. РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ДАЛЬНЕЙШИХ ГЕСТАЦИОННЫХ ПОТЕРЬ ПОСЛЕ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ПРЕРЫВАНИЯ (ЗАМИРАНИЯ) ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Прекращение развития индуцированной беременности всегда является травмирующим фактором для пациенток, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения. Особую роль на этом этапе играет подробное разъяснение врачом-репродуктологом или акушером-гинекологом возможных причин самопроизвольного прерывания гестации и составление плана реабилитации, а также персонифицированного плана прегравидарной подготовки к последующей беременности.

Как показало анкетирование пациенток основной группы и изучение анамнестических данных, большинство из них – 159 (98,1(1,1)%) – после самопроизвольного прерывания (замирания) индуцированной беременности прошли реабилитационные мероприятия и дальнейшую прегравидарную подготовку. Однако часть пациенток – 28 (17,6(3,0)%) – по разным причинам прошла курс прегравидарной подготовки не в полном объеме.

Анкета, по которой проводился опрос, представлена в приложении 3.

5.1. Реабилитация после потери индуцированной беременности

Поскольку одной из причин неразвивающейся беременности всегда является хронический эндометрит, в течение первых двух месяцев после потери гестации было проведено лечение с целью снятия воспаления, восстановления рецепторного аппарата и функций эндометрия.

Следует отметить, что практика назначения антибиотиков каждой пациентке с неразвивающейся беременностью в последние годы признана нерациональной [99], в связи с чем антибиотикотерапия проводилась только женщинам с доказанным обострением хронического эндометрита после потери эмбриона или выраженным воспалительным процессом другой этиологии. Для внутримышечного либо перорального применения назначались антибиотики широкого

спектра действия – цефтриаксон 250 мг или другой препарат из группы цефалоспоринов в соответствующей дозировке либо доксицилин 100 мг 2 раза в сутки per os 10–14 дней. К схеме добавлялся также метронидазол в дозе 500 мг дважды в сутки на протяжении двух недель для оптимизации анаэробной микрофлоры.

Для реабилитации эндометрия после прерывания регрессирующей беременности в ряде случаев назначалось физиотерапевтическое воздействие – внутриматочное орошение кавитированными растворами, КВЧ-терапия (при отсутствии противопоказаний). Некоторые пациентки проходили санаторно-курортное лечение с сероводородной и йодобромной бальнеотерапией, грязевыми аппликациями.

Физиотерапевтические процедуры назначались с 5–7-го дня менструального цикла, курс лечения составлял не менее 10 процедур.

Особое внимание в периконцепционный период у женщин с замершей беременностью в анамнезе уделялось контрацепции – применение контрацептивов рекомендовалось на срок не менее 3–6 месяцев в целях профилактики повторного невынашивания (снижения риска гестационных потерь). Препаратами выбора являлись комбинированные оральные контрацептивы – «Джес Плюс», «Ярина Плюс» и др., которые обладают и неконтрацептивным эффектом, направленным на предупреждение воспалительных заболеваний органов малого таза.

При наличии противопоказаний к приему КОК (антифосфолипидный синдром, тромбофилия, артериальная гипертензия и др.) назначались негормональные средства контрацепции.

5.2. Прегравидарная подготовка к индуцированной беременности

В рамках прегравидарной подготовки проводилось обследование пациенток и продолжалась терапия, направленная на реабилитацию эндометрия. Алгоритм прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием индуцированной беременности в анамнезе представлен на рис. 5.1. Он включал ряд мероприятий, предполагавших использование как медикаментозных, так и немедикаментозных методов.

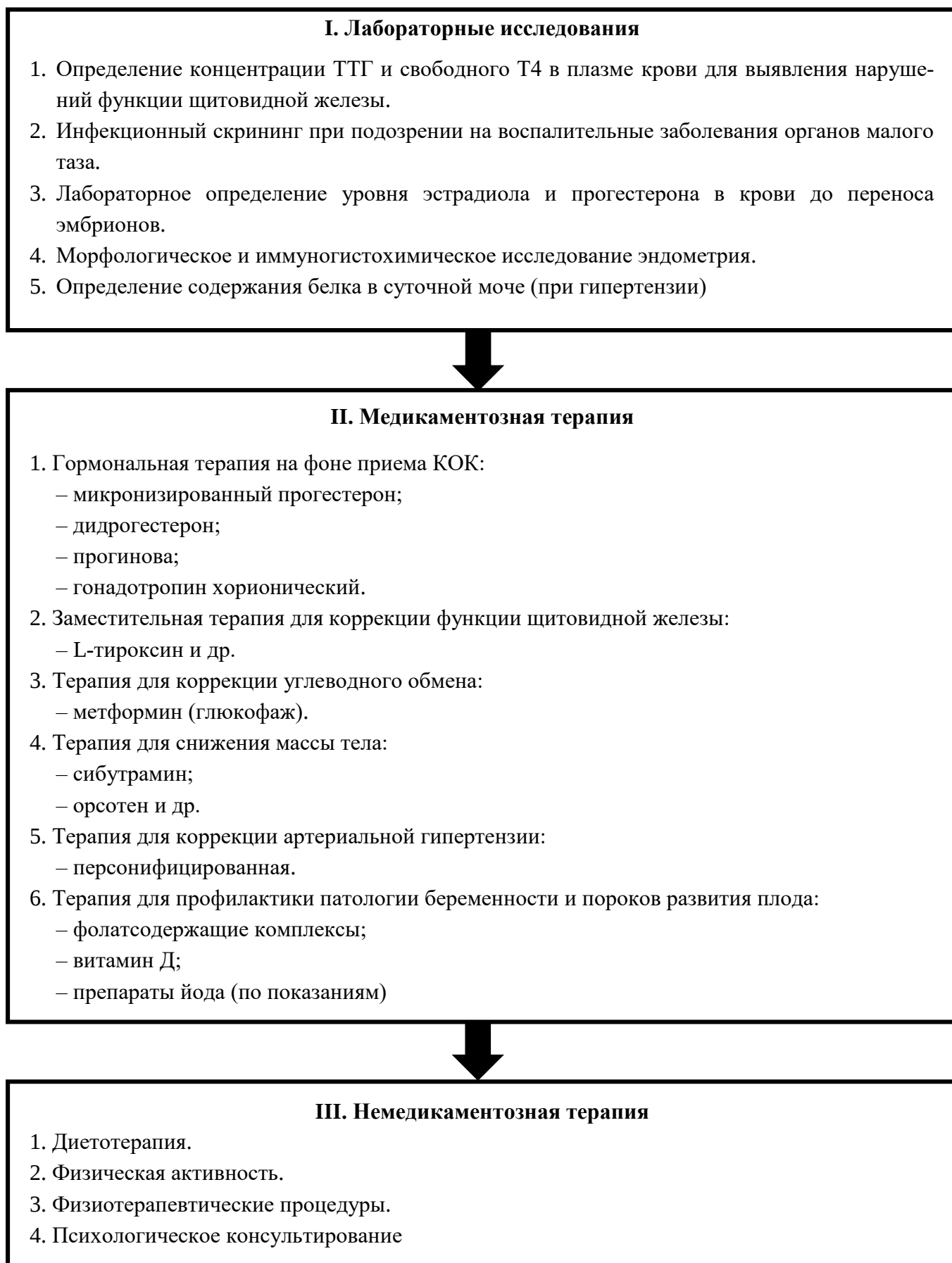


Рис. 5.1. Алгоритм прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием индуцированной беременности в анамнезе

5.2.1. Гормональная терапия

В рамках прегравидарной подготовки 42 женщинам с привычным невынашиванием проводилось морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия.

В ходе иммуногистохимического анализа определялось число эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ЭР и ПР) и варианты нарушений их экспрессии. Наиболее распространенными вариантами нарушений были снижение уровня ПР и ЭР при соотношении $\text{ПР}/\text{ЭР}^2$ или $\text{ПР}/\text{ЭР} < 2$ и гиперэкспрессия ЭР в секреторную фазу цикла при соотношении $\text{ПР} = \text{ЭР}$ или $\text{ПР}/\text{ЭР} < 2$. Нарушения первого типа отмечались у 31 (73,8(6,8)%) пациентки, нарушения второго типа – у 11 (26,2(6,8)%) пациенток.

Низкое содержание эстрогеновых рецепторов в сочетании со сниженным или нормальным содержанием прогестероновых рецепторов в пролиферативную фазу цикла свидетельствовало о гистологической незрелости эндометрия. Все женщины данной группы характеризовались наличием тонкого эндометрия (менее 8 мм), что подтверждали данные ультразвукового исследования.

В период прегравидарной подготовки пациенткам с недостаточным количеством ЭР назначали «Прогинову» с 5 по 21 день цикла по 10 мг перорально и препарат человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) по 1500 Ед внутримышечно через день № 5 до дня достижения лидирующими фолликулами 18 мм в диаметре и достижения эндометрием толщины 8 мм.

При недостаточном количестве ПР (по данным иммуногистохимического анализа) и нормальном или пониженном содержании прогестерона в крови в период с 16 по 25 день цикла назначался микронизированный прогестерон («Утрожестан», 200 мг) или дидрогестерон («Дюфастон», 20 мг). Эти препараты не подавляют овуляцию и не препятствуют наступлению беременности, позволяют создать оптимальные условия для инвазии цитотрофобласта.

По результатам биопсии эндометрия и УЗИ, входящей в стандарт обследования женщин перед ЭКО, гипоплазия эндометрия была выявлена еще

у 43 женщин (помимо пациенток с привычным невынашиванием). Им также назначали микронизированный прогестерон и дидрогестерон.

По окончании курса гормональной терапии было зафиксировано увеличение толщины эндометрия с 7,4–7,9 мм до 8,1–10,5 мм у всех 85 пациенток, слизистая матки которых перед началом реабилитации оценивалась как тонкая (табл. 5.1).

Таблица 5.1

**Изменение толщины эндометрия у пациенток
с прервавшейся индуцированной беременностью после гормональной терапии**

Число пациенток (n = 85)	Толщина эндометрия до начала терапии, мм	Толщина эндометрия по окончании курса терапии, мм
22 (25,9(4,8)%)	7,4–7,6	8,1–9,0
44 (51,8(5,4)%)	7,7–7,9	9,1–9,9
19 (22,4(4,5)%)	7,9–8,0	10,0–10,5

После окончания курса гормональной терапии до следующего переноса эмбрионов в программе ЭКО проводили лабораторное определение уровня эстрадиола в крови для выявления риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (табл. 5.2). В норме содержание эстрадиола в фолликулярную фазу составляет от 68 до 1265 пмоль/л, в овуляторную фазу – от 130 до 1657 пмоль/л, в фазу желтого тела (лютеиновую) – от 90 до 860 пмоль/л. Перед индукцией овуляции уровень эстрадиола должен быть более 900 пмоль/л.

Таблица 5.2

**Уровень эстрадиола в крови пациенток
с прервавшейся индуцированной беременностью до и после гормональной терапии**

Фаза МЦ	Число пациенток (n = 159)	Содержание эстрадиола до начала курса гормональной терапии, пмоль/л	Содержание эстрадиола по окончании курса гормональной терапии, пмоль/л
Фолликулярная	56 (35,2(3,8)%)	67,3–221,7	315,4–1176,5
Овуляторная	61 (38,4(3,9)%)	133,8–304,6	481,1–1510,2
Лютеиновая	42 (26,4(3,5)%)	94,0–235,7	284,9–801,3

Содержание эстрадиола определялось в различные фазы менструального цикла, в большинстве случаев соответствовало ультразвуковой картине, характерной для конкретной фазы. Отметим, что уровень гормона в целом не выходил за пределы референтных значений, однако после неудачи ЭКО до начала курса гормональной терапии содержание эстрадиола у женщин не превышало 221,7 пмоль/л в фолликулярную фазу, 304,6 пмоль/л в овуляторную фазу и 235,7 пмоль/л – в лютеиновую, что можно характеризовать как невысокие значения. По окончании курса гормонотерапии средние показатели существенно повысились, а максимальные приблизились к верхней границе референтного интервала. Повышенных значений, указывающих на риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, ни у одной пациентки зафиксировано не было.

В лютеиновую фазу цикла оценивался уровень прогестерона, указывающий на наличие или отсутствие овуляции, а также на степень секреторной трансформации эндометрия. При этом полученные значения соотносились с нормативными (табл. 5.3).

Таблица 5.3

Содержание прогестерона в норме в зависимости от фазы менструального цикла

Фаза менструального цикла	День цикла	Содержание прогестерона, нмоль/л
Десквамации	1–5 день	0,32–2,23
Фолликулярная	6–8 день	0,37–4,41
	8–13 день	0,41–4,81
Овуляции	14–15 день	0,48–9,41
Лютеиновая	16–18 день	0,51–9,67
	19–25 день	6,99–56,93
I триместр беременности		8,9–468,4

У некоторых пациенток с прервавшейся индуцированной беременностью содержание прогестерона до начала лечения было чуть ниже нормы и достигало лишь 6,31–6,78 нмоль/л (табл. 5.4). Однако после курса гормонотерапии уровень прогестерона повысился и соответствовал средним референтным значениям.

Таблица 5.4

Уровень прогестерона в крови пациенток с прервавшейся индуцированной беременностью до и после гормональной терапии

Фаза МЦ	Число пациенток (n = 159)	Содержание прогестерона до начала курса гормональной терапии, ммоль/л	Содержание прогестерона по окончании курса гормональной терапии, ммоль/л
Лютеиновая			
16–18 день	61 (38,4(3,9)%)	0,55–3,28	2,98–8,46
19–25 день	98 (61,6(3,9)%)	6,31–12,14	17,33–49,61

5.2.2. Коррекция эндокринных нарушений

На этапе прегравидарной подготовки пациентки с ожирением и значительным избыточным весом (ИМТ 25 и более), имевшимися в анамнезе инсулинорезистентности и нарушениях функции щитовидной железы получали направление на консультацию эндокринолога. Им проводилась коррекция метаболического синдрома и углеводного обмена, рекомендовались мероприятия для снижения массы тела.

Всем 162 пациенткам с гестационными потерями в анамнезе в обязательном порядке проводилось определение концентрации ТТГ и свободного Т4 в плазме крови в целях диагностирования гипотиреоза и своевременной компенсации заболевания. При планировании беременности референсные значения тиреотропного гормона становятся более строгими – 0,1–2,5 мЕд/л, их необходимо корректировать при превышении этого уровня. Концентрация ТТГ менее 0,1 мЕд/л в сочетании с высоким показателем свободного тироксина (Т4) способствует увеличению риска самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов, задержке развития плода.

Коррекция инсулинорезистентности, углеводного обмена и мероприятия по снижению массы тела были проведены 62 (38,3(3,8)%) женщинам. При наличии инсулинорезистентности пациенткам назначался метформин (глюкофаж) для коррекции нарушений 1 раз в сутки (на протяжении 3–6 месяцев),

а в некоторых случаях – дибикор как регулятор аппетита и средство для уменьшения тяги к сладкому.

Коррекция массы тела предусматривала также диетотерапию, рациональные физические нагрузки. В схеме лечения ожирения у 43 (26,5(3,5)%) женщин использовался сибутрамин либо орсотен, который позволяет не только снизить ИМТ, но и нормализовать липидный спектр крови, уменьшить инсулинорезистентность.

Всем пациенткам, планирующим ЭКО, проводился тест на глюкозотолерантность. При наличии сахарного диабета женщины допускались к очередному циклу ЭКО только после получения показателей содержания глюкозы натощак до 6,1 ммоль/л, через 2 ч после еды – до 7,8 ммоль/л.

Всем женщинам, готовящимся к зачатию в цикле экстракорпорального оплодотворения, для профилактики дефектов нервной трубки плода и других пороков развития, а также для профилактики гестационных осложнений назначались фолаты в составе фолатсодержащих комплексов в дозировке 400–800 мкг/сут на протяжении 3 месяцев. Пациенткам с высоким риском патологии (к их числу относились женщины с сахарным диабетом, ожирением и избыточной массой тела) доза увеличивалась.

В случае выявленных нарушений сперматогенеза при подготовке к зачатию фолиевая кислота назначалась и мужчинам в дозировке 400 мкг/сут.

Для профилактики врождённых заболеваний щитовидной железы у младенца в течение 3 месяцев до зачатия рекомендовалось принимать препараты йода: женщинам – 250 мкг/сут, мужчинам – 100 мкг/сут (при отсутствии гипотиреоза).

Женщинам, готовящимся к ЭКО, назначался также витамин D в дозе 600–800 МЕ/сут, а в случае выявления гиповитаминоза D по результатам определения концентрации витамина в крови назначались более высокие дозировки.

На основе лабораторной оценки показателей красной крови принималось решение о приеме железосодержащих препаратов.

Проводилась также коррекция артериальной гипертензии, предусматривающая мониторинг показателей артериального давления в течение суток и определение количества белка в моче, и коррекция других хронических заболеваний, а при подозрении на воспалительные заболевания органов малого таза – инфекционный скрининг, оценка состояния вагинального микробиоценоза.

В результате выполнения комплекса мероприятий масса тела снизилась почти у всех пациенток с ожирением и избыточным весом. У 14 женщин (8,6(2,2)%) вес по сравнению с исходным уменьшился на 3–5%, у 18 (11,1(2,5)%) – на 6–10%, у 9 (5,6(1,8)%) – на 10–15% (рис. 5.2). Лишь у 2 (1,2(0,9)%) пациенток масса тела не имела тенденции к снижению, что можно объяснить неудовлетворительным выполнением рекомендаций врача по соблюдению диеты, повышению физической активности и др.

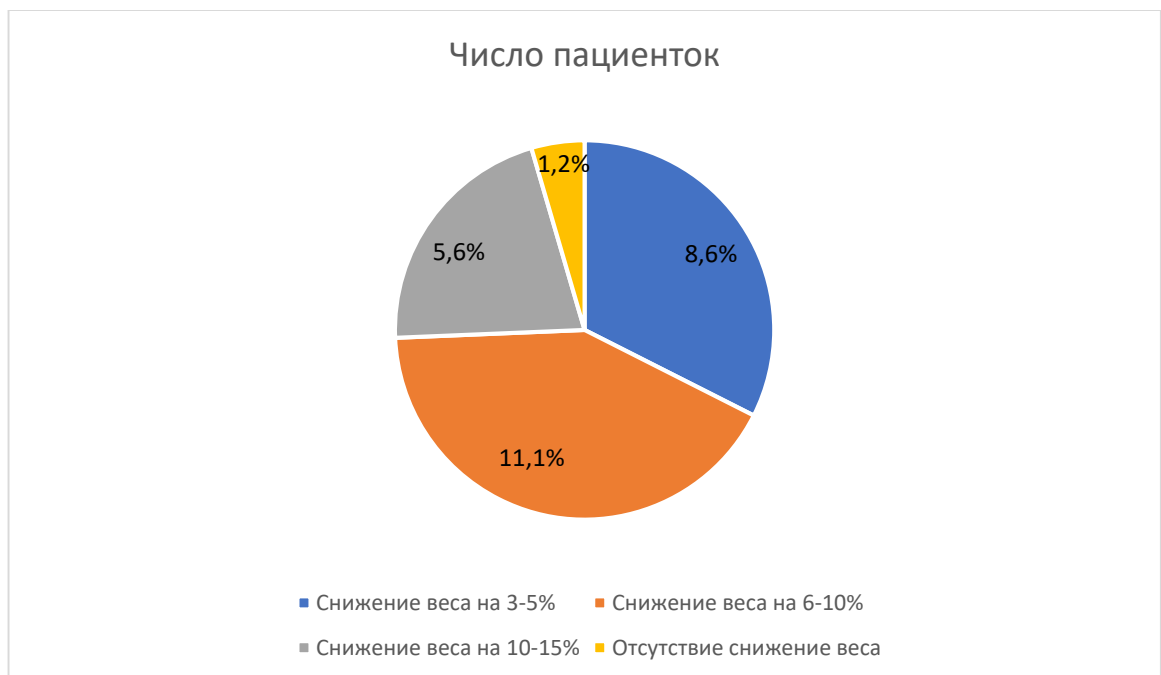


Рис. 5.2. Снижение массы тела у пациенток с прервавшейся индуцированной беременностью в процессе подготовки к следующему циклу ЭКО

5.2.3. Исходы гестации после проведения прегравидарной подготовки

Результатом проведения персонифицированной прегравидарной подготовки стало повышение показателя частоты наступления беременности при по-

вторном (втором или третьем) цикле ЭКО. Так, беременность наступила и завершилась рождением жизнеспособного плода у 111 (68,5(3,6)%) из 162 пациенток с потерей гестации в анамнезе, в том числе у 48 (29,6(3,6)%) женщин с эндокринными нарушениями и повышенным ИМТ после снижения массы тела и коррекции инсулинорезистентности.

Из 28 (17,3(3,0)%) женщин, прошедших прегравидарную подготовку не в полном объеме, смогли благополучно доносить беременность только 12 (42,9(9,4)%), что статистически значимо меньше.

Срок гестации на момент родоразрешения был больше у пациенток, прошедших комплексную прегравидарную подготовку, – он составил $36,5 \pm 0,2$ недели, в то время как у женщин с неполной прегравидарной подготовкой – $33,9 \pm 0,4$ недели.

Таким образом, полноценная реабилитация женщин с гестационными потерями после экстракорпорального оплодотворения и персонифицированная прегравидарная подготовка к последующей беременности, предусматривающая использование как медикаментозных, так и немедикаментозных методов, позволяет устранить или свести к минимуму признаки хронического эндометрита, нормализовать гормональный профиль, увеличить толщину слизистой матки, скорректировать углеводный обмен, снизить инсулинорезистентность и массу тела, что способствует повышению эффективности ЭКО и увеличению показателя «take home baby».

5.3. Оптимизация мер профилактики невынашивания беременности

На основе анамнестических данных пациенток и данных их анкетирования и обследования был разработан программный продукт – «Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО» (правообладатель – О.А. Ильченко). Анкета, на вопросы которой предлагалось ответить пациенткам, представлена в приложении.

В качестве маркеров угрозы невынашивания беременности в данном программном продукте используются результаты иммуногистохимического анализа эндометрия в сочетании с локальной оценкой содержания интерлейкинов.

При использовании программы данные о возрасте, способах контрацепции, перенесенных гинекологических и соматических заболеваниях, исходах предыдущих беременностей, сроках прерывания гестации, хирургических вмешательствах в анамнезе оценивались в баллах в зависимости от роли каждого фактора в невынашивании беременности. Наибольший вес имели первичное бесплодие и прерывание беременности (самопроизвольный выкидыш) на ранних сроках.

Риск невынашивания беременности в каждом конкретном случае определялся суммарным количеством баллов. Так, при количестве баллов меньше 50 риск гестационных потерь квалифицируется как низкий; при количестве баллов больше 50, но меньше 100 риск невынашивания средний; при количестве баллов свыше 150 следует говорить о высоком риске невынашивания беременности.

Тактика ведения пациентки зависит от установленной степени риска потери беременности. При низком риске женщина получает рекомендацию начинать прегравидарную подготовку перед вступлением в программу ЭКО, при среднем риске – начинать прегравидарную подготовку только после коррекции имеющихся нарушений и оценки полученных показателей, при высоком риске – пройти обследование, проконсультироваться у профильных специалистов и пройти курс лечения, планировать беременность в ближайшее время не рекомендуется.

Данный программный продукт позволяет создавать и моделировать разные сценарии при работе акушера-гинеколога, оперативно выдавать рекомендации.

«Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО» прошла апробацию в ГБУЗ «МЦ Династия» и подтвердила свою эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вспомогательные репродуктивные технологии давно и прочно вошли в медицинскую практику и с успехом применяются для лечения бесплодия в разных клиниках страны. С течением времени, по мере совершенствования методов ЭКО и ИКСИ, растут показатели их эффективности, отмечается увеличение не только числа проведенных циклов, но и количества наступивших беременностей. Так, эффективность ЭКО в последние годы повысилась до 38%, ИКСИ – до 36,2%, донорства ооцитов – до 46,6%.

В 2017–2018 годах доля ЭКО-детей от общего количества новорожденных россиян составила 0,7–1,5% (в зависимости от региона страны).

Однако серьезной и пока не решенной проблемой остается невынашивание беременности после экстракорпорального оплодотворения. По данным различных авторов, частота невынашивания после переноса эмбрионов варьирует от 18,5 до 32%. Более 50% беременных после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов сталкиваются с проблемой прекращения развития плода. При этом потеря более половины беременностей происходит на самых ранних сроках (до 10 недель), в период начавшегося, но не закончившегося успешно процесса имплантации.

Несмотря на пристальный интерес исследователей к проблемам невынашивания после применения ВРТ, их попытки выделить факторы риска, влияющие на результативность программ ЭКО, прогнозирование исхода программы даже у молодых пациенток с хорошим овариальным резервом представляет сложность. До сих пор не сформулированы достоверные критерии риска прекращения развития беременности у пациенток после ЭКО.

Всё это диктует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на определение предикторов невынашивания беременности после цикла экстракорпорального оплодотворения и профилактику гестационных потерь, что важно для экономического обоснования целесообразности реализации программ ЭКО, особенно при повторных попытках использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Для определения причин самопроизвольного прерывания гестации у женщин, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения, разработки и обоснования критериев невынашивания беременности после ЭКО на базе ГБУЗ «МЦ Династия» в 2019–2021 годах было проведено исследование, в котором приняли участие 286 пациенток, прошедших один или несколько (не более трех) циклов экстракорпорального оплодотворения. Четвертая и последующая попытки экстракорпорального оплодотворения в связи с их статистической немногочисленностью не рассматривались.

Все участницы исследования забеременели в результате ЭКО, однако исход гестации был разным. В зависимости от исхода беременности женщины были разделены на две группы. В основную группу вошли 162 пациенток, чья беременность самопроизвольно прервалась либо замерла на разных сроках после имплантации, группу сравнения составили 124 женщины, гестация которых развивалась и закончилась рождением живого плода. Не все пациентки смогли выносить беременность после первого цикла экстракорпорального оплодотворения – 34,6% из них потерпели неудачу при первой попытке ЭКО.

Женщины сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, социальным показателям и основным заболеваниям, имели стабильный менструальный цикл. Средний возраст в основной группе составил 32,7(1,7) года, в группе сравнения – 32,3(0,7) года.

Критериями исключения из групп исследования являлись: наличие у женщин установленных анатомических нарушений или тяжелой соматической патологии (включая онкопатологию любой локализации), способной вызвать прерывание беременности, подозрение на внематочную беременность.

В процессе обследования использовались медико-социологические, общеклинические, ультразвуковые (трансвагинальное УЗИ и доплерометрия сосудов эндометрия) и инструментальные методы.

Клиническое обследование пациенток включало сбор анамнестических данных, осмотр, общий и биохимический анализ крови, анализ крови на ХГЧ, определение уровня гормонов, оценку иммунного статуса, микроскопию и бак-

териоскопию мазка из влагалища и цервикального канала, ПЦР-диагностику скрытых инфекций, гистероскопию, гистологическое исследование, иммуногистохимический анализ.

По показаниям назначалась генетическая экспертиза.

Обследование мужчин из супружеской пары, где женщина уже имела неразвивающуюся беременность в анамнезе, предусматривало проведение спермограммы с оценкой морфологии по критериям Крюгера, а также с МАР-тестированием.

Для выяснения особенностей анамнеза женщин с неразвивающейся (замершей) беременностью после ЭКО оценивалось состояние их здоровья к моменту наступления настоящей беременности (соматическая и гинекологическая заболеваемость, хирургические вмешательства на органах малого таза), характер менструальной и репродуктивной функции (число беременностей и абортов). Показатели сравнивались с показателями пациенток, прошедших цикл ЭКО, гестация которых прогрессировала и завершилась рождением живого плода. Особо была выделена группа пациенток с привычным невынашиванием беременности, которая состояла из 42 человек. В ходе исследования рассматривался также социальный статус пациенток, вступивших в программу экстракорпорального оплодотворения.

Пациентки в возрасте 31–35 лет составляли самую многочисленную подгруппу бесплодных женщин, чья беременность после ЭКО прервалась на разных сроках, – 55,6%. Значительная доля пациенток этого возраста в основной группе объясняется наличием у них безуспешного опыта лечения бесплодия другими методами и психологической готовностью к процедуре ЭКО. Доля женщин с неразвивающейся (замершей) беременностью в возрасте от 26 до 30 лет включительно составила 17,9%, от 36 до 41 года и старше – 26,5%.

В группе сравнения, включавшей женщин с успешно развивавшейся беременностью после ЭКО, пациентки в возрасте до 30 лет составили 37,1%, в возрасте 31–35 лет – 52,4%, а пациентки старшего репродуктивного возраста – только 9,7%, что подтверждает выводы об уменьшении шансов на беременность и ее успешное вынашивание у женщин старшей возрастной группы.

Высшее образование получили 72,1% пациенток из группы с неразвивавшейся беременностью и 77,8% из группы благополучно доносивших беременность, среднее специальное образование – 27,9% и 22,2% женщин соответственно. Пациенток со средним образованием в группах не было. Тяжелым физическим трудом не занималась ни одна пациентка из числа опрошенных.

Стаж работы пациенток репродуктивного возраста (26–35 лет) составлял от 2 до 14 лет, женщин старшего репродуктивного возраста (36–41 год) – от 7 до 22 лет.

Статистически значимых различий по образовательному статусу, стажу и условиям труда и быта женщин из сравниваемых групп не отмечалось. Уровень дохода пациенток в группах также существенно не отличался.

При поступлении в стационар жалобы на кровянистые выделения из влагалища предъявляли не все пациентки с неразвивающейся беременностью. На кровянистые выделения из половых путей указывали 109 (67,3(3,7)%) пациенток, в то время как тянущие или схваткообразные боли в нижней части живота и/или в поясничной области отмечали в той или иной степени почти все беременные основной группы – 158 (97,5(1,2)%).

Среди женщин с прогрессирующей гестацией на боли жаловались только 34 (27,4(4,0)%) пациентки, а на кровянистые выделения из половых путей (в большинстве случаев скудные и мажущие) – 48 (38,7(4,4)%), что статистически значимо меньше относительно основной группы.

Маточный гипертонус, ощущавшийся как уплотнение передней стенки живота, резкое выпирание матки, определялся у 122 (75,3(3,4)%) женщин с неразвивавшейся беременностью и лишь у 53 (42,7(4,4)%) с прогрессирующей гестацией. Таким образом, пациентки из группы сравнения имели менее выраженную симптоматику угрозы прерывания беременности и своевременно обращались за медицинской помощью, благодаря чему гестацию удалось сохранить.

Токсикоз первой половины беременности, сопровождавшийся тошнотой и головокружением, наблюдался у большинства пациенток обеих групп. Так, в

основной группе им страдали 125 (77,2(3,3)%) беременных, а в группе сравнения – 92 (74,2(3,9)%), то есть примерно одинаковое в процентном выражении количество женщин.

Подчеркнем, что у 4 (2,5(1,2)%) пациенток основной группы диагноз «неразвивающаяся беременность» ставился только на основании УЗИ (без предъявления жалоб), в ходе которого выявлялись гипертонус матки, ретрохориальная гематома, гипоплазия в результате недоразвитости хориона.

Анализ анамнестических данных показал, что экстрагенитальные заболевания имеются в анамнезе практически всех пациенток выделенных групп. У многих женщин отмечается сочетание патологии разного генеза, присутствуют хронические заболевания. При этом структура экстрагенитальной патологии пациенток сравниваемых групп существенно не различается. Ведущие места занимали заболевания органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, мочевыводящих путей, эндокринные заболевания, болезни органов сердечно-сосудистой системы, среди сосудистой патологии доминировала варикозная болезнь.

Ведущее место в структуре экстрагенитальной патологии у пациенток с неразвивающейся беременностью занимали болезни органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, а также заболевания мочевыводящих путей. На второй позиции в рейтинге находились эндокринные заболевания. В обеих группах был высок процент женщин с ожирением и повышенным индексом массы тела.

У женщин с прогрессировавшей беременностью после ЭКО (группа сравнения) в структуре экстрагенитальной патологии прослеживались аналогичные тенденции.

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы в обеих группах преобладала артериальная гипертензия, а среди заболеваний ЛОР-органов – хронический фарингит.

По большинству нозологий статистически значимых различий между группами выявлено не было. Однако в группе пациенток с неразвивающейся

(замершей) беременностью статистически значимо больше женщин с заболеваниями щитовидной железы, ожирением и повышенным индексом массы тела. Например, ожирение и высокий ИМТ отмечались у 51 (31,5(3,6)%) женщины основной группы и только у 33 (26,6(4,0)%) женщин группы сравнения, гипотиреоз – у 23 (14,2(2,7)%) и 12 (9,7(2,7)%) соответственно. Такие показатели подтверждают данные о том, что гормональные нарушения, расстройства, приводящие к нарушению синтеза прогестерона, резистентность к инсулину, уменьшение яичникового резерва повышают риск самопроизвольного прерывания беременности.

Статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения получены по таким нозологиям, как синдром поликистозных яичников – у 24 (14,8(2,8)%) и 15 (12,1(2,9)%) женщин соответственно, варикозное расширение вен – у 16 (9,9(2,3)%) и 18 (14,5(3,2)%) женщин, гайморит – у 7 (4,3(1,6)%) и 10 (8,1(2,4)%), аденоидит – у 17 (10,5(2,4)%) и 8 (6,5(2,2)%), анемия – у 14 (8,6(2,2)%) и 17 (13,7(3,1)%), тромбофилия – у 32 (19,8(3,1)%) и 13 (10,5(2,8)%), антифосфолипидный синдром – у 43 (26,5(3,5)%) и 21 (16,9(3,4)%), а также инфекции, передающиеся половым путем, которые были зарегистрированы более чем у трети пациенток с неразвивавшейся беременностью – 57 (35,2(3,8))% – и более чем у четверти пациенток с прогрессирующей гестацией – 33 (26,6(4,0))%.

Обращает на себя внимание значительное число женщин с генетически обусловленной тромбофилией и антифосфолипидным синдромом в группах. Такие диагнозы статистически значимо чаще ставились пациенткам с привычным невынашиванием беременности (42 женщины из основной группы, чья гестация самопроизвольно прерывалась 2 и более раз (МКБ-10: N96 Привычный выкидыш)). Для женщин этой подгруппы также характерна эндокринная патология – дисфункция щитовидной железы, недостаточность лютеиновой фазы, гиперандрогения и др., иммунологические нарушения.

Пациентки с самопроизвольно прервавшейся беременностью после ЭКО, как правило, характеризуются отягощенным гинекологическим анамнезом.

Вместе с тем, по данным исследования, число гинекологических заболеваний велико и у тех пациенток, которым удалось выносить беременность после ЭКО. Причина этого очевидна: показанием к экстракорпоральному оплодотворению для женщин обеих групп послужило бесплодие, обусловленное гинекологической патологией.

В гинекологическом анамнезе пациенток как с неразвивавшейся, так и с прогрессирующей беременностью ведущее место занимает хронический эндометрит. Патология шейки матки находится на втором месте по частоте встречаемости, полипы эндометрия и дисфункция яичников – на третьей позиции.

Статистически значимые различия отмечаются по следующим нозологиям: хронический эндометрит, диагностированный у 78 (48,1(3,9)%) женщин основной группы и 43 (34,7(4,3)%) женщин группы сравнения, эндометриоз – у 9 (5,6(1,8)%) и 11 (8,9(2,6)%), миома матки – у 13 (8,0(2,1)%) и 6 (4,8(1,9)%), полипы эндометрия – у 49 (30,2(3,6)%) и 24 (19,4(3,5)%), аномалии развития матки – у 28 (17,3(3,0)%) и 9 (7,3(2,3)%) соответственно.

У пациенток с неразвивавшейся (замершей) беременностью статистически значимо чаще регистрировались врожденные пороки развития матки, такие как двурогая матка, удвоение тела матки и др. Число женщин с такой патологией в основной группе на 10,0% больше, чем в группе сравнения.

Характер менструальной функции у женщин выделенных групп практически не различался. Возраст менархе составил у пациенток с неразвивающейся беременностью в среднем 13,1 года, у пациенток с прогрессирующей гестацией – 12,7 года. Нарушения менструальной функции отмечались в обеих выделенных группах. При этом чаще всего встречались меноррагия и альгоменорея (дисменорея) – у 43 (26,5(3,5)%) и 28 (17,3(3,0)%) пациенток основной группы и 31 (25,0(3,9)%) и 19 (15,3(3,2)%) пациенток группы сравнения соответственно, различия статистически значимы. Такое нарушение, как меноррагия (гиперменорея), можно объяснить эндокринными причинами: бесплодие эндокринного генеза часто сочетается с обильной кровопотерей во время менструации.

Значительно реже отмечались случаи олигоменореи – у 9 пациенток основной группы (5,6(1,8)%) и 11 пациенток группы сравнения (8,9(2,6)%). Аменорея наблюдалась только у 1 (0,6(0,6)%) женщины с неразвивавшейся беременностью. Кроме того, у 1 (0,8(0,8)%) пациентки из группы сравнения цикла ЭКО, в котором использовалась донорская яйцеклетка, предшествовал десятилетний период менопаузы (ребенок родился у пациентки в возрасте 61 года).

Анализ показателей репродуктивной функции (акушерский анамнез) у женщин выделенных групп свидетельствовал о том, что число беременностей, как и искусственных абортов, статистически значимо больше у пациенток основной группы. Если в среднем на 1 женщину в основной группе приходилось 3,1 беременности, то на 1 женщину в группе сравнения – лишь 2,4. Однако гестация у пациенток основной группы чаще прерывалась на различных сроках.

Число искусственных абортов в группе пациенток с неразвивающейся беременностью превышает аналогичный показатель сравниваемой группы на 42,2%.

Статистически значимые различия отмечены по операциям на матке, проведенным у 10 (6,2(1,9)%) женщин основной группы и лишь у 4 (3,2(1,6)%) женщин группы сравнения, и лечебно-диагностическим выскабливаниям – у 234 (144,4(6,3)%) и 45 (36,3(4,3)%) соответственно. Число лечебно-диагностических выскабливаний в группе пациенток, беременность которых не развивалась, больше в 5,2 раза, что, очевидно, стало следствием диагностики и лечения гинекологической патологии, обусловившей невынашивание беременности.

Таким образом, внутриматочные вмешательства (в том числе искусственный аборт, при котором использовали традиционный хирургический кюретаж) послужили причиной механических повреждений и воспалительных изменений внутреннего слоя матки, что, в свою очередь, привело к функциональной неполноценности эндометрия и отрицательно сказалось на репродуктивной функции.

Сравнительный анализ показал достоверную взаимозависимость числа случаев неразвивающейся беременности от количества искусственных абортов и лечебно-диагностических выскабливаний в анамнезе.

Следует отметить, что бесплодие, включающее мужской фактор, также чаще отмечалось у пациенток с неразвивающейся беременностью (диагноз «мужское бесплодие» ставился на основании спермограммы мужа).

Частота комбинированного бесплодия в основной группе составила 54% (у 88 пар), в группе сравнения – 28% (у 34 пар). Согласно показателям спермограммы, у мужчин из этих пар были снижены концентрация (олизооспермия) и количество активно подвижных сперматозоидов (астенозооспермия).

Сочетание методов ЭКО и ИКСИ при лечении бесплодия в группе сравнения использовалось примерно в 1,3 раза чаще, чем в основной группе. Это позволяет предположить, что при совместном использовании вспомогательных репродуктивных технологий эффективность экстракорпорального оплодотворения повышается, равно как и вероятность благоприятного исхода беременности.

В рамках исследования отмечены случаи самопроизвольного прерывания индуцированной беременности как в первом, так и во втором, и третьем триместре. Причины этого различны.

При оценке факторов риска невынашивания (замирания) беременности нами систематизировались данные о сроке ее самопроизвольного прерывания у пациенток, прошедших ЭКО.

Согласно полученным данным, наибольшее количество индуцированных беременностей – 118 (72,8(3,5)%) – прекратило развиваться в первом триместре.

Гистологическое исследование абортивного материала показало, что основными причинами остановки беременности стали хромосомные аномалии (преимущественно хромосомная патология трофобласта) и врожденные пороки развития плода (в основном врожденные пороки сердца) – они отмечались в 69 (58,5(4,5)%) и 31 (26,3(4,1)%) случае соответственно.

Неполноценная трансформация желез эндометрия на фоне гормональной поддержки всех пациенток, вступивших в цикл экстракорпорального оплодотворения, отмечалась у 54 (46,0(4,6)%) женщин, чья беременность прервалась в первом триместре. Наиболее часто наблюдались отставание в созревании желез, их неравномерное распределение в строме, уплотнение стромальной мат-

рицы. Имплантация бластоцисты в эндометрий с неполноценной трансформацией, наблюдающейся при хроническом эндометрите (зачастую стертых его формах), в итоге приводила к невынашиванию индуцированной беременности.

Несмотря на тщательную подготовку к циклу ЭКО, предусматривающую санацию очагов хронической инфекции, хронический воспалительный процесс в матке значительной части женщин продолжался, что можно объяснить снижением общего иммунного статуса пациенток и неадекватностью проводимой антибактериальной терапии на фоне изменившейся в последнее время этиологической структуры инфекционных заболеваний.

Инфекционный фактор в чистом виде, по заключению патоморфолога, послужил причиной перинатальных потерь лишь в 7 случаях (5,9(2,2)%). Кроме того, имело место сочетание двух и более причин остановки беременности. Например, к выявленным хромосомным аномалиями врожденным порокам развития плода или хроническим инфекциям присоединялся эндометриальный фактор.

По данным исследования, неразвивающаяся (замершая) беременность отмечалась в первом триместре у 88 (54,3(3,9)%) пациенток с эндокринными нарушениями в анамнезе, включенных в исследование (в целом те или иные эндокринные расстройства отмечались у 112 пациенток основной группы и 66 пациенток группы сравнения). Это составляет примерно $\frac{3}{4}$ всех репродуктивных потерь в первом триместре. При этом у большинства пациенток с замершей беременностью индекс массы тела превышал 25 кг/м².

Прекращение развития беременности после ИКСИ на ранних сроках наблюдалось у 9 (5,6(1,8)%) женщин, что можно объяснить недостатками спермы и др. Однако нельзя расценивать данные репродуктивные неудачи только как следствие применения ИКСИ: во многих случаях бесплодие носило сочетанный характер (факторы бесплодия у супружеской пары сочетались).

Во втором триместре остановка гестации произошла у 29 (17,9(3,0)%) пациенток. Наиболее часто причиной прекращения гестации служила первичная

(до 16 недель беременности) или вторичная (после 16 недель беременности) плацентарная недостаточность.

Согласно наблюдениям, проводившимся в ГБУЗ «МЦ Династия», второй триместр беременности нельзя охарактеризовать как период полной стабильности для женщин после экстракорпорального оплодотворения. В срок около 20 недель зачастую возникают признаки острой плацентарной недостаточности, требующие незамедлительного принятия мер для сохранения беременности.

Возникший на фоне беременности гестационный диабет, анемия, различные инфекции, а также гестоз и многоплодная беременность являются факторами, способствующими возникновению вторичной плацентарной недостаточности.

Большинство включенных в исследование пациенток (94%) проходило обследование в период до 2021 года. В ходе скринингового ультразвукового исследования всем пациенткам групп ЭКО проводилась доплерография маточно-плодового кровотока. Оценивалась циркуляция крови в сосудах пуповины, матки, средней мозговой артерии плода, в венозном протоке плода.

В ходе доплерографии увеличение индекса резистентности и систоло-диастолического отношения в маточных артериях, а также повышение пульсационного индекса для артерии пуповины было зарегистрировано у подавляющего большинства обследованных пациенток, что являлось признаком фетоплацентарной недостаточности, сосудистой патологии.

ИР и СДО в пуповинах различались у всех 7 пациенток с многоплодием.

Снижение СДО и ИР в мозговой артерии наблюдалось при крайне тяжелом состоянии плода в 4 случаях.

Диагностированная плацентарная недостаточность была декомпенсированной у всех пациенток и повлекла за собой прекращение жизнедеятельности плода. Внутриутробная гибель плода произошла у 21 (72,4(8,3)%) пациентки, а преждевременные роды с рождением маловесного плода – у 8 (27,6(8,3)%) женщин.

При рассмотрении этиологической структуры гестационных потерь обращает на себя внимание значительное число женщин с эндокринными заболеваниями и нарушениями – гипо- и гипертиреозом, сахарным диабетом, в том числе гестационным, не сопровождавшимся резким повышением уровня глюкозы, гиперандрогенией, ожирением или существенной избыточной массой тела. Таких женщин было 17 (58,6(9,1)%), что составляет более половины пациенток с самопроизвольно прервавшейся во втором триместре гестацией. Стимуляция овуляции, являющаяся одним из основных этапов программы ЭКО, способна вызвать обострение имевшихся эндокринных расстройств.

Следует отметить, что замершие беременности часто наблюдаются у женщин со стертыми формами гормональных нарушений. Так, у 5 (17,2(7)%) пациенток во время беременности был диагностирован субклинический гипотиреоз, при котором несущественно или достаточно выраженно изменяется уровень тиреотропного гормона (ТТГ), в то время как все остальные параметры щитовидной железы остаются в пределах референсного интервала. У 1 (3,4(3,4)%) пациентки, потерявшей плод, отмечался гипертиреоз.

Во втором триместре беременность прекратила развиваться у 4 (13,8(6,4)%) пациенток с сахарным диабетом. Отмечающаяся у них инсулинорезистентность и, как следствие, гипергликемия влияет и на метаболизм в целом, и на состояние эндотелия сосудов в частности.

Плацентарная недостаточность может стать также следствием гиперандрогении, для которой свойственно повышение уровня тестостерона в крови. По данным нашего исследования, во втором триместре потеряли беременность 3 (10,3(5,7)%) пациентки с гиперандрогенией, имевшие также экстрагенитальную патологию.

Одной из причин прекращения развития беременности во втором триместре являлись хромосомные аномалии, не проявившие себя на ранних сроках, – они установлены по результатам исследования гистологического материала у 3 (10,3(5,7)%) женщин.

Многоплодная монохориальная беременность, которая ассоциируется с высоким риском осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода, прервалась во втором триместре у 7 (24,1(7,9)%) пациенток основной группы. При этом отмечалось развитие таких грозных осложнений, как фето-фетальный трансфузионный синдром, синдром анемии-полицитемии, синдром обратной артериальной перфузии.

В третьем триместре беременность прервалась у 15 (9,3(2,3)%) женщин, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения и включенных в исследование. Ведущей причиной утраты плода оставалась фетоплацентарная недостаточность, часто возникающая как осложнение преэклампсии, и отслойка либо предлежание плаценты у пациенток с аномалиями матки и/или эндометритом.

Оценка состояния кровотока плода, являвшаяся согласно приказу № 572-н обязательной в 30–34 недели беременности для женщин групп ЭКО, показала увеличение индекса резистентности и систоло-диастолического отношения в маточных артериях почти у всех обследованных пациенток – 14 (93,3(6,4)%).

Оценка количества околоплодных вод показала преобладание маловодия, отмечавшегося у 9 (60,0(12,6)%) пациенток группы.

При выявлении плацентарной недостаточности в 3-м триместре беременности эффективного лечения не существует. Неудовлетворительные доплерометрические характеристики указывали на существенные нарушения кровотока, которые не удалось компенсировать, что и привело к неблагоприятному исходу беременности.

В 2020–2021 годах при плановой госпитализации беременные проходили ПЦР-тестирование на COVID-19. У 4 (26,7(11,4)%) госпитализированных в третьем триместре женщин COVID-тест был положительным, при этом симптомов заболевания не наблюдалось. 3 (20,0(10,3)%) из них доносили беременность, она завершилась рождением живого плода. У 1 (6,7(6,4)%) женщины беременность прервалась в 33 недели в связи с развитием фетоплацентарной недостаточности, ребенок погиб.

В третьем триместре этиологическая структура гестационных потерь незначительно изменилась по сравнению со вторым триместром. На первое место в этот период вышла преэклампсия (гипертензия), диагностированная у 9 (60,0(12,6)%) пациенток, однако эндокринные нарушения по-прежнему оставались на ведущих позициях – заболеваниями щитовидной железы страдали 6 (40,0(12,6)%) пациенток, потерявших беременность в 3-м триместре, сахарным диабетом – 2 (13,3(8,8)%). Кроме того, 7 (46,7(12,9)%) женщин имели ожирение или существенную избыточную массу тела.

У 4 (26,7(11,4)%) женщин репродуктивная неудача была связана с многоплодием, у 3 (20,0(10,3)%) – с аномалиями развития матки. Истмико-цервикальная недостаточность негативно повлияла на исход беременности у 5 (33,2(12,2)%) пациенток, антифосфолипидный синдром – у 3 (20,0(10,3)%).

Определенную роль в невынашивании беременности играл инфекционный фактор.

У всех 124 женщин группы сравнения беременность, возникшая в результате экстракорпорального оплодотворения, успешно завершилась рождением жизнеспособного плода. При этом результаты доплерографического исследования в ряде случаев указывали на снижение маточно-плацентарного или/и плодово-плацентарного кровотока, но нарушения не достигали критических значений.

Во втором триместре нарушения кровотока в маточных артериях наблюдались у 59 (47,6(4,5)%) пациенток, в артериях пуповины – у 46 (37,1(4,3)%) пациенток. Систоло-диастолическое отношение маточных артерий было повышенным у 29 (23,4(3,8)%) женщин, а СДО артерий пуповины – у 16 (12,9(3,0)%). Однако диапазон отклонений от нормативных значений был достоверно меньшим, чем у пациенток с неудачным исходом беременности.

Отметим, что во втором триместре гестации (18–21 неделя) может регистрироваться временное нарушение кровотока в маточных артериях – это объясняется незавершенностью процесса инвазии цитотрофобласта. При фиксации такого нарушения в маточных артериях необходимо наблюдение в динамике.

Имеются основания предполагать, что у части женщин кровоток был снижен по указанной причине и в дальнейшем значения достигли нормы, что позволило благополучно доносить беременность.

В третьем триместре нарушения кровотока у беременных группы сравнения также не достигали критических значений, при наличии нарушений их удавалось компенсировать либо проводить досрочное родоразрешение, не отразившееся на жизнеспособности плода.

В целом удельный вес женщин группы сравнения, прошедших доплерографию во втором и третьем триместре, с отклонениями от нормативных значений значительно меньше по сравнению с основной группой. Если среди женщин, не сохранивших беременность, отклонения от тех или иных нормативных значений наблюдались во втором триместре у 127 (78,4(3,2)%), то в группе пациенток с успешно завершившейся гестацией – у 68 (54,8(4,5)%), что статистически значимо меньше ($p < 0,05$). В третьем триместре отклонения от нормативных значений по результатам доплерографии регистрировались у 63 (50,8(4,5)%) пациенток основной группы и лишь у 32 (25,8(3,9)%) беременных группы сравнения, что в 2 раза меньше ($p < 0,05$).

Среди женщин с благополучным исходом гестации после экстракорпорального оплодотворения велик удельный вес пациенток, забеременевших после второй или третьей попытки ЭКО. Таких женщин в группе сравнения насчитывалось 92 (74,2(3,9)%). Следовательно, терапия, проведенная после неудачи ЭКО (в рамках прегравидарной подготовки к очередной беременности), позволяет снизить риск невынашивания (замирания) гестации.

После самопроизвольного прерывания (замирания) индуцированной беременности большинство из них – 159 (98,1(1,1)%) – прошли реабилитационные мероприятия и дальнейшую прегравидарную подготовку. Однако часть пациенток – 28 (17,6(3,0)%) – по разным причинам прошла курс прегравидарной подготовки не в полном объеме.

Поскольку одной из причин неразвивающейся беременности всегда является хронический эндометрит, в течение первых двух месяцев после потери ге-

станции было проведено лечение с целью снятия воспаления, восстановления рецепторного аппарата и функций эндометрия.

Антибиотикотерапия проводилась только женщинам с доказанным обострением хронического эндометрита после потери эмбриона или выраженным воспалительным процессом другой этиологии. Для внутримышечного либо перорального применения назначались антибиотики широкого спектра действия – цефтриаксон 250 мг или другой препарат из группы цефалоспоринов в соответствующей дозировке либо доксициклин 100 мг 2 раза в сутки per os 10–14 дней. К схеме добавлялся также метронидазол в дозе 500 мг дважды в сутки на протяжении двух недель для оптимизации анаэробной микрофлоры.

Для реабилитации эндометрия после прерывания регрессирующей беременности в ряде случаев назначалось физиотерапевтическое воздействие – внутриматочное орошение кавитированными растворами, КВЧ-терапия (при отсутствии противопоказаний). Физиотерапевтические процедуры назначались с 5–7-го дня менструального цикла, курс лечения составлял не менее 10 процедур.

Особое внимание в периконцепционный период у женщин с замершей беременностью в анамнезе уделялось контрацепции – применение контрацептивов рекомендовалось на срок не менее 3–6 месяцев в целях профилактики повторного невынашивания (снижения риска гестационных потерь). Препаратами выбора являлись комбинированные оральные контрацептивы – «Джес Плюс», «Ярина Плюс» и др., которые обладают и неконтрацептивным эффектом, направленным на предупреждение воспалительных заболеваний органов малого таза.

При наличии противопоказаний к приему КОК (антифосфолипидный синдром, тромбофилия, артериальная гипертензия и др.) назначались негормональные средства контрацепции.

В рамках прегравидарной подготовки проводилось обследование пациенток и продолжалась терапия, направленная на реабилитацию эндометрия. Алгоритм прегравидарной подготовки включал как медикаментозную, так и немедикаментозную терапию.

В рамках прегравидарной подготовки 42 женщинам с привычным невынашиванием (двумя и более неудачными циклами экстракорпорального оплодотворения) проводилось морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. В ходе иммуногистохимического анализа определялось число эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и варианты нарушений их экспрессии. Наиболее распространенными вариантами нарушений были снижение уровня ПР и ЭР при соотношении ПР/ЭР2 или ПР/ЭР < 2 и гиперэкспрессия ЭР в секреторную фазу цикла при соотношении ПР = ЭР или ПР/ЭР < 2. Нарушения первого типа отмечались у 31 (73,8(6,8)%) пациентки, нарушения второго типа – у 11 (26,2(6,8)%) пациенток.

Низкое содержание эстрогеновых рецепторов в сочетании со сниженным или нормальным содержанием прогестероновых рецепторов в пролиферативную фазу цикла свидетельствовало о гистологической незрелости эндометрия. Все женщины данной группы характеризовались наличием тонкого эндометрия (менее 8 мм), что подтверждали данные ультразвукового исследования.

В период прегравидарной подготовки пациенткам с недостаточным количеством ЭР назначали «Прогинову» с 5 по 21 день цикла по 10 мг перорально и препарат человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) по 1500 Ед внутримышечно через день № 5 до дня достижения лидирующими фолликулами 18 мм в диаметре и достижения эндометрием толщины 8 мм.

При недостаточном количестве ПР (по данным иммуногистохимического анализа) и нормальном или пониженном содержании прогестерона в крови в период с 16 по 25 день цикла назначался микронизированный прогестерон («Утрожестан», 200 мг) или дидрогестерон («Дюфастон», 20 мг). Эти препараты не подавляют овуляцию и не препятствуют наступлению беременности, позволяют создать оптимальные условия для инвазии цитотрофобласта.

По результатам биопсии эндометрия и УЗИ, входящей в стандарт обследования женщин перед ЭКО, гипоплазия эндометрия была выявлена еще у 43 женщин (помимо пациенток с привычным невынашиванием). Им также назначали микронизированный прогестерон и дидрогестерон.

По окончании курса гормональной терапии было зафиксировано увеличение толщины эндометрия с 7,4–7,9 мм до 8,1–10,5 мм у всех 85 пациенток, слизистая матки которых перед началом реабилитации оценивалась как тонкая.

После окончания курса гормональной терапии до следующего переноса эмбрионов в программе ЭКО проводили лабораторное определение уровня эстрадиола в крови для выявления риска развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Содержание эстрадиола определялось в различные фазы менструального цикла, в большинстве случаев соответствовало ультразвуковой картине, характерной для конкретной фазы. Отметим, что уровень гормона в целом не выходил за пределы референтных значений, однако после неудачи ЭКО до начала курса гормональной терапии содержание эстрадиола у женщин не превышало 221,7 пмоль/л в фолликулярную фазу, 304,6 пмоль/л в овуляторную фазу и 235,7 пмоль/л – в лютеиновую, что можно характеризовать как невысокие значения. По окончании курса гормонотерапии средние показатели существенно повысились, а максимальные приблизились к верхней границе референтного интервала. Повышенных значений, указывающих на риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, ни у одной пациентки зафиксировано не было.

В лютеиновую фазу цикла оценивался уровень прогестерона, указывающий на наличие или отсутствие овуляции, а также на степень секреторной трансформации эндометрия.

У некоторых пациенток с прервавшейся индуцированной беременностью содержание прогестерона до начала лечения было чуть ниже нормы и достигало лишь 6,31–6,78 ммоль/л. Однако после курса гормонотерапии уровень прогестерона повысился и соответствовал средним референтным значениям.

На этапе прегравидарной подготовки пациентки с ожирением и значительным избыточным весом (ИМТ 25 и более), имевшимися в анамнезе инсулинорезистентности и нарушениях функции щитовидной железы получали направление на консультацию эндокринолога. Им проводилась коррекция метаболического синдрома и углеводного обмена, рекомендовались мероприятия для снижения массы тела.

Всем 162 пациенткам с гестационными потерями в анамнезе в обязательном порядке проводилось определение концентрации ТТГ и свободного Т4 в плазме крови в целях диагностирования гипотиреоза и своевременной компенсации заболевания.

Коррекция инсулинорезистентности, углеводного обмена и мероприятия по снижению массы тела были проведены 62 (38,3(3,8)%) женщинам. При наличии инсулинорезистентности пациенткам назначался метформин (глюкофаж) для коррекции нарушений 1 раз в сутки (на протяжении 3–6 месяцев), а в некоторых случаях – дибикор как регулятор аппетита и средство для уменьшения тяги к сладкому.

Коррекция массы тела предусматривала также диетотерапию, рациональные физические нагрузки. В схеме лечения ожирения у 43 (26,5(3,5)%) женщин использовался сибутрамин либо орсотен, который позволяет не только снизить ИМТ, но и нормализовать липидный спектр крови, уменьшить инсулинорезистентность.

Всем пациенткам, планирующим ЭКО, проводился тест на глюкозотолерантность.

Всем женщинам, готовящимся к зачатию в цикле экстракорпорального оплодотворения, для профилактики дефектов нервной трубки плода и других пороков развития, а также для профилактики гестационных осложнений назначались фолаты в составе фолатсодержащих комплексов в дозировке 400–800 мкг/сут на протяжении 3 месяцев. Пациенткам с высоким риском патологии (к их числу относились женщины с сахарным диабетом, ожирением и избыточной массой тела) доза увеличивалась.

В случае выявленных нарушений сперматогенеза при подготовке к зачатию фолиевая кислота назначалась и мужчинам в дозировке 400 мкг/сут.

Для профилактики врождённых заболеваний щитовидной железы у младенца в течение 3 месяцев до зачатия рекомендовалось принимать препараты йода: женщинам – 250 мкг/сут, мужчинам – 100 мкг/сут. (при отсутствии гипотиреоза).

Женщинам, готовящимся к ЭКО, назначался также витамин D в дозе 600–800 МЕ/сут., а в случае выявления гиповитаминоза D по результатам определения концентрации витамина в крови назначались более высокие дозировки.

В результате выполнения комплекса мероприятий масса тела снизилась почти у всех пациенток с ожирением и избыточным весом. У 14 женщин (8,6(2,2)%) вес по сравнению с исходным уменьшился на 3–5%, у 18 (11,1(2,5)%) – на 6–10%, у 9 (5,6(1,8)%) – на 10–15%. Лишь у 2 (1,2(0,9)%) пациенток масса тела не имела тенденции к снижению, что можно объяснить неудовлетворительным выполнением рекомендаций врача по соблюдению диеты, повышению физической активности и др.

Результатом проведения персонифицированной прегравидарной подготовки стало повышение показателя частоты наступления беременности при повторном (втором или третьем) цикле ЭКО. Так, беременность наступила и завершилась рождением жизнеспособного плода у 111 (68,5(3,6)%) из 162 пациенток с потерей гестации в анамнезе, в том числе у 48 (29,6(3,6)%) женщин с эндокринными нарушениями и повышенным ИМТ после снижения массы тела и коррекции инсулинорезистентности.

Из 28 (17,3(3,0)%) женщин, прошедших прегравидарную подготовку не в полном объеме, смогли благополучно доносить беременность только 12 (42,9(9,4)%), что значимо достоверно меньше.

Срок гестации на момент родоразрешения был больше у пациенток, прошедших комплексную прегравидарную подготовку, – он составил $36,5 \pm 0,2$ недели, в то время как у женщин с неполной прегравидарной подготовкой – $33,9 \pm 0,4$ недели.

Таким образом, полноценная реабилитация женщин с гестационными потерями после экстракорпорального оплодотворения и персонифицированная прегравидарная подготовка к последующей беременности, предусматривающая использование как медикаментозных, так и немедикаментозных методов, позволяет устранить или свести к минимуму признаки хронического эндометрита, нормализовать гормональный профиль, увеличить толщину слизистой матки,

скорректировать углеводный обмен, снизить инсулинорезистентность и массу тела, что способствует повышению эффективности ЭКО и увеличению показателя «take home baby» до 68,5%.

На основе анамнестических данных пациенток и данных их анкетирования и обследования был разработан программный продукт – «Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО» (правообладатель – О.А. Ильченко).

В качестве маркеров угрозы невынашивания беременности в данном программном продукте используются результаты иммуногистохимического анализа эндометрия в сочетании с локальной оценкой содержания интерлейкинов.

При использовании программы данные о возрасте, способах контрацепции, перенесенных гинекологических и соматических заболеваниях, исходах предыдущих беременностей, сроках прерывания гестации, хирургических вмешательствах в анамнезе оценивались в баллах в зависимости от роли каждого фактора в невынашивании беременности. Наибольший вес имели первичное бесплодие и прерывание беременности (самопроизвольный выкидыш) на ранних сроках (5 баллов).

Риск невынашивания беременности в каждом конкретном случае определялся суммарным количеством баллов. Так, при количестве баллов меньше 50 риск гестационных потерь квалифицируется как низкий; при количестве баллов больше 50, но меньше 100 риск невынашивания средний; при количестве баллов свыше 150 следует говорить о высоком риске невынашивания беременности. Тактика ведения пациентки зависит от установленной степени риска потери беременности.

Данный программный продукт позволяет создавать и моделировать разные сценарии при работе акушера-гинеколога, оперативно выдавать рекомендации.

«Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО» прошла апробацию в ГБУЗ «МЦ Династия» и подтвердила свою эффективность.

ВЫВОДЫ

1 Бесплодие женщин обеих групп, ставшее показанием к ЭКО, развивалось на фоне одних и тех же экстрагенитальных заболеваний. Однако в группе пациенток с неблагоприятным исходом гестации статистически значимо больше женщин с заболеваниями щитовидной железы, ожирением и повышенным индексом массы тела, нарушениями системы гемостаза и иммунологическими нарушениями. Ожирение и высокий ИМТ отмечались у 51 (31,5(3,6)%) женщины основной группы и лишь у 33 (26,6(4,0)%) женщин группы сравнения, гипотиреоз – у 23 (14,2(2,7)%) и 12 (9,7(2,7)%) соответственно. Статистически значимые различия между группами получены по таким нозологиям, как тромбофилия, отмечаемая у 32 (19,8(3,1)%) и 13 (10,5(2,8)%) женщин, антифосфолипидный синдром – у 43 (26,5(3,5)%) и 21 (16,9(3,4)%), анемия – у 14 (8,6(2,2)%) и 17 (13,7(3,1)%), варикозное расширение вен – у 16 (9,9(2,3)%) и 18 (14,5(3,2)%), гайморит – у 7 (4,3(1,6)%) и 10 (8,1(2,4)%), аденоидит – у 17 (10,5(2,4)%) и 8 (6,5(2,2)%), а также инфекции, передающиеся половым путем, которые были зарегистрированы у 57 (35,2(3,8)%) и 33 (26,6(4,0)%) пациенток соответственно.

2. В гинекологическом анамнезе пациенток как с неразвивавшейся, так и с прогрессирующей беременностью ведущее место занимает хронический эндометрит, диагностированный у 78 (48,1(3,9)%) женщин основной группы и 43 (34,7(4,3)%) женщин группы сравнения ($p < 0,05$). Статистически значимые различия отмечаются по следующим нозологиям: эндометриоз – у 9 (5,6(1,8)%) и 11 (8,9(2,6)%) пациенток выделенных групп, миома матки – у 13 (8,0(2,1)%) и 6 (4,8(1,9)%), полипы эндометрия – у 49 (30,2(3,6)%) и 24 (19,4(3,5)%), аномалии развития матки – у 28 (17,3(3,0)%) и 9 (7,3(2,3)%) соответственно.

У женщин с неэффективными попытками ЭКО чаще наблюдались и были более выраженными симптомы угрозы прерывания беременности, такие как кровянистые выделения из половых путей, – на них указывали 109 (67,3(3,7)%) пациенток основной группы и 48 (38,7(4,4)%) пациенток группы сравнения, тя-

нушие или схваткообразные боли в нижней части живота и/или в поясничной области – 158 (97,5(1,2)%) и 34 (27,4(4,0)%) соответственно.

3. Число самопроизвольных выкидышей и искусственных абортов статистически значимо больше у пациенток с неэффективными попытками ЭКО. В среднем на 1 женщину в основной группе приходилось 3,1 беременности, на 1 женщину в группе сравнения – 2,4. Однако гестация у пациенток основной группы чаще прерывалась (замирала) на разных сроках.

Число искусственных абортов в группе пациенток с неразвивавшейся беременностью превышает аналогичный показатель группы женщин с благополучным исходом беременности после ЭКО более чем на 40%, а число лечебно-диагностических выскабливаний – в 5,2 раза. Внутриматочные вмешательства негативно повлияли на состояние эндометрия и в целом на репродуктивную функцию женщин.

4. Самопроизвольное прерывание (замирание) беременности после ЭКО может иметь место в любом триместре. Наибольшее количество индуцированных беременностей – 118 (72,8(3,5)%) – прекратило развиваться в первом триместре. Основными причинами стали хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода – они отмечались в 69 (58,5(4,5)%) и 31 (26,3(4,1)%) случае соответственно. Во втором триместре беременность остановилась у 29 (23,4(3,8)%) пациенток, наиболее часто причиной служила первичная или вторичная плацентарная недостаточность, признаки которой были выявлены в ходе доплерографии у большинства пациенток. В этиологической структуре гестационных потерь второго триместра ведущее место занимают болезни щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение и избыточная масса тела, патология матки, тромбофилия, а также многоплодная беременность. Плацентарная недостаточность формировалась на фоне указанных заболеваний.

В третьем триместре беременность прерывалась у 15 (12,1(2,9)%) женщин. Ведущей причиной утраты плода оставалась фетоплацентарная недостаточность, часто возникающая как осложнение преэклампсии, и отслойка либо предлежание плаценты у пациенток с аномалиями матки и/или эндометритом.

5. Полученные данные позволяют говорить о ведущей роли эндокринной патологии в прекращении развития беременности на разных сроках после ЭКО. Определяющую роль играют также первичное бесплодие и имевшееся в анамнезе прерывание беременности (самопроизвольный выкидыш) на ранних сроках.

6. Разработанный компьютерный продукт – «Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО», использующий в качестве маркера невынашивания результаты иммуногистохимического анализа, позволяет оперативно определить риск самопроизвольного прерывания гестации в каждом конкретном случае, определить тактику ведения пациентки и незамедлительно выдать ей рекомендации.

7. Предложенный алгоритм персонифицированной прегравидарной подготовки, включающий как медикаментозные, так и немедикаментозные методы, позволяет достичь увеличения толщины эндометрия до параметров, необходимых для введения триггера овуляции (свыше 8 мм), и повышения показателя частоты наступления беременности в следующем цикле ЭКО. В результате такой подготовки беременность наступила и завершилась рождением жизнеспособного плода у 111 (68,5(3,6)%) из 162 пациенток с потерей гестации в анамнезе, в том числе у 48 (29,6(3,6)%) женщин с эндокринными нарушениями и повышенным ИМТ после снижения массы тела и коррекции инсулинорезистентности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам, готовящимся к циклу ЭКО, вне зависимости от числа предпринятых попыток рекомендуется пройти полное обследование и получить заключение специалиста с использованием разработанного программного продукта – «Программы для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей беременности, готовящихся к проведению программы ЭКО».

2. В случае получения заключения о низком или среднем риске невынашивания беременности пройти в полном объеме прегравидарную подготовку по предложенному в данном исследовании алгоритму.

3. Особое внимание в ходе подготовки к циклу ЭКО рекомендуется уделить снижению массы тела при повышенном ИМТ и восстановлению гормонального фона.

4. В процессе подготовки к очередному циклу ЭКО следует назначить пациентке комбинированные оральные контрацептивы, а при наличии противопоказаний – негормональные средства контрацепции.

5. В условиях распространения коронавирусной инфекции беременной женщине рекомендуется с первых недель гестации перейти на дистанционный режим работы, чтобы свести к минимуму риск инфицирования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблематики, связанной с профилактикой самопроизвольного прерывания (замирания) беременности у женщин после цикла экстракорпорального оплодотворения. Возможно дальнейшее продолжение работы по исследованию влияния коронавирусной инфекции и вакцинации от COVID-19 на состояние иммунитета и течение беременности у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе, а также у фертильных пациенток.

Заслуживают внимания проблемы мужского бесплодия, их рассмотрение во взаимосвязи с количеством попыток экстракорпорального оплодотворения при женской фертильности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абжалилова, А.Р. Анализ причин неразвивающейся беременности / А.Р. Абжалилова // Новые задачи современной медицины. – Пермь: Меркурий, 2012. – С. 52–57.
2. Абрамова, М.Е. Гестационный сахарный диабет: скрининг и диагностические критерии в ранние сроки беременности / М.Е. Абрамова, З.С. Ходжаева, К.А. Горина и др. // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 5. – С. 25–32.
3. Агаркова, И.А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование / И.А. Агаркова // Медицинский альманах. – 2010. – № 4 (13). – С. 82–88.
4. Агаркова, И.А. Профилактика потери беременности ранних сроков у женщин с неразвивающейся беременностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Агаркова. – Самара, 2013.
5. Александрова, Н.В. Анализ хромосомных аномалий и структурных изменений плаценты при неразвивающейся беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий / Н.В. Александрова, Е.А. Дубова, О.А. Дороница и др. // Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 96–102.
6. Алиева, К.У. Современные подходы к комплексной оценке и подготовке эндометрия у пациенток программы ЭКО / К.У. Алиева, В.Ю. Смольникова, Е.В. Дюжева и др. // Гинекология. – 2012. – Том 14. – № 3. – С. 16–18.
7. Алтынник, Н.А. Скрининговое ультразвуковое исследование в 11–14 недель беременности: учебное пособие / Н.А. Алтынник, М.В. Медведев. – М.: Реал Тайм, 2016. – 172 с.
8. Амирбекова, Ж.Т. Анализ причин неразвивающейся беременности / Ж.Т. Амирбекова, С.С. Жукабаева, Э.Д. Азизова // Медицина и экология. – 2016. – № 2.
9. Амирова, А.Ф. Особенности повторной попытки экстракорпорального оплодотворения у пациенток с предыдущей неудачей / А.Ф. Амирова // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16. – № 4. – С. 44–46.
10. Багдасарян, Л.А. Толщина эндометрия: предиктор эффективности программ ЭКО/ICSI / Л.А. Багдасарян, И.Е. Корнеева // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 113–116.

11. Баймурадова, С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: дис. ... д-ра мед. наук / С.М. Баймурадова. – М., 2007. – 295 с.
12. Бакотина, И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Бакотина. – М., 2005.
13. Балханов, Ю.С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ю.С. Балханов; Перм. гос. мед. акад. им. акад. Е.А. Вагнера. – Пермь, 2009. – 22 с.
14. Беломестнов, С.Р. Потеря ранней беременности – значение мужского фактора / С.Р. Беломестнов, Г.Б. Мальгина // Вестник РУДН. Сер. Медицина. – 2009. – № 6. – С. 344–347.
15. Белый, Л.Е. Антиоксидантная терапия патоспермии при хроническом бактериальном простатите / Л.Е. Белый, Н.И. Коньшин // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 8 (27). – Ч. 3. – С. 4–6.
16. Бессмертная, В.С. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.С. Бессмертная. – М., 2009. – 26 с.
17. Богачева, Н.А. Роль ангиогенных факторов и показателей системы гемостаза в прогнозировании осложнений беременности после ВРТ / Н.А. Богачева, Е.Г. Пицхелаури // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 8 (27). – Ч. 3. – С. 6–11.
18. Богачева, Н.А. Причины репродуктивных потерь в I триместре беременности у женщин с нарушениями в системе гемостаза после ВРТ / Н.А. Богачева, А.А. Чурганова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № S1. – С. 62–63.
19. Бойчук, Н.В. Особенности предгравидарной подготовки, течение беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием на фоне хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Н.В. Бойчук; Науч. центр мед. экологии Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. – Иркутск, 2008. – 25 с.

20. Боярский, К.Ю. Влияние гликозилирования молекулы ФСГ на фолликулярную динамику и овариальную стимуляцию в программах ЭКО/ИКСИ / К.Ю. Боярский // Проблемы репродукции. – 2012. – № 4. – С. 40–44.
21. Боярский, К.Ю. Причины прерывания беременности после ЭКО и ИКСИ в первом триместре: анализ клинических и цитогенетических данных / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, В.В. Леонченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII. – Вып. 4. – С. 73–75.
22. Буштырева, И.О. Влияние гинекологической и экстрагенитальной патологии на функциональную активность эндометрия при самопроизвольном аборте, неразвивающейся и физиологической беременности в I триместре / И.О. Буштырева, Н.Б. Лаура, М.В. Левченко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 9 (114). – С. 11–15.
23. Вартанян, Э.В. Предсказание без кофейной гущи. Неинвазивные методы оценки шансов на успех ЭКО / Э.В. Вартанян, Е.А. Девятова // Status Praesens. – 2016. – № 6. – С. 74–81.
24. Вартанян, Э.В. Преодоление повторных неудач ВРТ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Э.В. Вартанян. – М., 2011. – 46 с.
25. Вартанян, Э.В. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО / Э.В. Вартанян, Е.Ю. Мартышкина, К.А. Цатурова // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2011. – Т. 5. – № 4. – С. 40–43.
26. Венцовский Б.М. Патогенетические механизмы невынашивания у женщин с многоплодной беременностью, обусловленной применением вспомогательных репродуктивных технологий / Б.М. Венцовский, И.В. Поладич // Здоровье женщины. – 2016. – № 6 (112). – С. 173.
27. Виноградова, Л.В. Гормональные особенности циклов ЭКО, стимулированных человеческим менопаузальным гонадотропином и рекомбинатным ФСГ в протоколах с антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона / Л.В. Виноградова, Н.Г. Мишиева, А.Н. Абубакиров и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 88–95.
28. Волкова, Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Е.Ю. Волкова; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М., 2014. – 145 с.

29. Волкова, Л.В. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО / Л.В. Волкова, О.С. Аляутдина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 126–129.
30. Востриков, В.В. Предикторы неудач ЭКО у пациенток с хроническим эндометритом и различными группами крови / В.В. Востриков и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 4. – С. 33–38.
31. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения: клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2016.
32. Гамидов, С.И. Роль мужчины в привычном невынашивании беременности у супружеской пары / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова и др. // Урология. – 2016. – № 1. – С. 35–43.
33. Гирш, Э. Возраст мужчины и вероятность наступления беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / Э. Гирш // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 4. – С. 38.
34. Гогсадзе, Л.Г. Предгравидарная подготовка и особенности течения беременности и родов у пациенток с хроническим эндометритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Л.Г. Гогсадзе; Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т им. А.И. Евдокимова. – М., 2014. – 25 с.
35. Гончарова, Н.Н. Медико-генетические аспекты бесплодия / Н.Н. Гончарова, Е.Ю. Мартышкина, Т.В. Казначеева и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 2. – С. 35–40.
36. Готовцева, Л.В. Клиническое значение исследования гемостаза у беременных с синдромом потери плода во II триместре беременности: дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Готовцева. – М., 2006. – 140 с.
37. Давтян, Е.Л. Неразвивающаяся беременность I триместра: патогенез и профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Л. Давтян. – М., 2006. – 25 с.
38. Дикке, Г.Б. Неразвивающаяся беременность. Роль гормональной контрацепции в восстановительном лечении / Г.Б. Дикке // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6. – № 1. – С. 34–38.
39. Доброхотова, Ю.Э. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, Р.И. Озерова. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

40. Доброхотова, Ю.Э. Неразвивающаяся беременность: учебно-метод. пособие / Ю.Э. Доброхотова, Т.Н. Савченко; под ред. О.В. Макарова. – М.: РГМУ, 2002.
41. Доброхотова, Ю.Э. Улучшение процессов ангиогенеза и репродуктивных исходов у пациенток с хроническим эндометритом / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, О.Р. Нугуманова // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 145–152.
42. Друккер, Н.А. Влияние изменений клеточных биоактивных веществ амниотической жидкости на формирование задержки роста плода и развитие преждевременных родов / Н.А. Друккер, Н.В. Ермолова, В.В. Авруцкая и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 6. – С. 14–18.
43. Дюжева, Е.В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Дюжева. – М., 2010.
44. Егорова, А.Т. Сравнительная оценка течения беременности при индуцированном и спонтанном многоплодии / А.Т. Егорова, Н.И. Руппель, Д.А. Маисеенко и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15. – № 3. – С. 40–43.
45. Ефремов, Е.А. К вопросу о мужском вкладе в невынашивание беременности и нарушения раннего эмбриогенеза / Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник, В.В. Симаков // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2016. – № 4. – С. 18–33.
46. Жукова, Э.В. Сравнительная оценка частоты и структуры преждевременных родов у женщин после экстракорпорального оплодотворения с донорскими и собственными ооцитами / Э.В. Жукова, Н.С. Трифонова, Л.С. Александров и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 24–30.
47. Загоскин, П.Л. Современные подходы к проблеме регуляции массы тела (обзор) / П.Л. Загоскин, И.Л. Загоскина, Н.А. Савельева и др. // СТМ. – 2014. – Т. 6 (3). – С. 104–117.
48. Зазулина, Я.А. Выявление и коррекция управляемых клинических предикторов результативности метода экстракорпорального оплодотворения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Я.А. Зазулина; ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. – Самара, 2017. – 172 с.
49. Зайнетдинова, Л.Ф. Сравнительная характеристика анамнестических данных женщин с разными формами неразвивающейся беременности / Л.Ф. Зайнетдино-

- ва, Е.Л. Куренков, Г.Р. Нигаметзянова // Вестник ЮУрГУ. Сер. «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2015. – Т. 15. – № 2. – С. 52–57.
50. Зароченцева, Н.В. Применение препарата Аллокина-альфа в комплексной терапии пациенток с хроническим эндометритом и привычным невынашиванием беременности / Н.В. Зароченцева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14. – № 4. – С. 70–84.
 51. Иакашвили, С.Н. Ультразвуковая и лабораторная диагностика плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения в зависимости от формы бесплодия / С.Н. Иакашвили, П.М. Самчук // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 17 (6). – С. 44–48.
 52. Ившин, А.А. Роль искусственного интеллекта в прогнозировании преждевременных родов / А.А. Ившин, Ю.С. Болдина, А.В. Гусев // Проблемы репродукции. – 2021. – № 27 (5). – С. 121–129.
 53. Ильченко, О.А. Особенности самопроизвольного прерывания гестации у женщин, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения / О.А. Ильченко, А.Р. Ибрагимова, И.Е. Дуфинец // Молодые ученые: научные исследования и инновации: матер. Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием. – Самара, 2019. – С. 164–166.
 54. Калинина, Е.А. Гормональная подготовка эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е.А. Калинина, Е.А. Коган, Е.В. Дюжева // Гинекология. – 2012. – № 3. – С. 4–7.
 55. Калинкина, О.Б. Влияние ожирения на репродуктивное здоровье женщины / О.Б. Калинкина, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов и др. // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5–6. – С. 55–61.
 56. Кирющенко, П.А. Ультразвуковая оценка роли «маточного фактора» и особенности предгестационной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности I триместра / П.А. Кирющенко, Д.М. Белоусов // Гинекология. – 2005. – Т. 7. – № 1.
 57. Клинические рекомендации – Мужское бесплодие. – 2021 (21.05.2021). – Утверждены Минздравом РФ.
 58. Козленко, К.С. Исходы беременностей у женщин при использовании вспомогательных репродуктивных технологий / К.С. Козленко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1180.

59. Козырева, Е.В. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности / Е.В. Козырева, Л.Ю. Давидян // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – <http://www.science-education.ru/127-20811>
60. Коробкова, Е.С. Реабилитация репродуктивной функции с коррекцией адаптивных программ у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность: дис. ... канд. мед. наук / Е.С. Коробкова. – Рязань, 2002. – 132 с.
61. Коротченко, О.Е. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / О.Е. Коротченко, А.Д. Гвоздева, А.Г. Сыркашева // Гинекология. – 2017. – Т. 19. – № 6. – С. 43–45.
62. Корсак, В.С. Алгоритм ведения и исходы беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий / В.С. Корсак, Ю.Л. Громыко, Э.В. Исакова // Проблемы репродукции. – 2003. – № 9. – С. 40–42.
63. Коршунов, М.Н. Роль мужского фактора в невынашивании беременности / М.Н. Коршунов, Е.С. Коршунова, Ю.В. Кастрикин и др. // Урология. – 2021. – № 4.
64. Котиков, А.Р. Патологическая анатомия и иммуногистохимический анализ эндометрия женщин с бесплодием неясного генеза и привычным невынашиванием беременности при хроническом эндометрите / А.Р. Котиков: дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 182 с.
65. Котиков, А.Р. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом / А.Р. Котиков и др. // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2. – С. 7–10.
66. Кохно, Н.И. Прегравидарные прогностические критерии децидуита / Н.И. Кохно, Т.Е. Самойлова, Ш.А. Докудаева // Гинекология. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 58–65.
67. Кошелева, Н.Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. – 57 с.
68. Кошулько, П.А. Биохимические маркеры неразвивающейся беременности / П.А. Кошулько, М.С. Коваленко, Ю.В. Абаленихина и др. // Проблемы репродукции. – 2021. – № 27 (6). – С. 138–142.

69. Кравцова, О.А. Соно-морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации при проведении ЭКО: дис. ... канд. мед. наук / О.А. Кравцова. – Самара, 2018.
70. Кривонос, М.И. Клинико-иммунологические аспекты ведения женщин с неудачами ВРТ / М.И. Кривонос и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. LXIII. – № 5. – С. 89–95.
71. Кузнецова, И.В. Ожирение и женская фертильность / И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, Э.Р. Ведзижева и др. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 3 (9). – С. 109–117.
72. Кузнецова, И.В. Роль снижения веса в лечении репродуктивных нарушений у женщин / И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, Э.Р. Ведзижева и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 26–30.
73. Кузьмина, И.Ю. Способ подготовки эндометрия к имплантации у женщин с эндокринной формой бесплодия / И.Ю. Кузьмина и др. // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 63–67.
74. Кузьмичев, К.А. Врожденные пороки развития и хромосомные аномалии у детей после ЭКО / К.А. Кузьмичев, О.В. Тюмина, О.Б. Чертухина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 82–86.
75. Кулагин, А.В. Лечение бесплодной пары / А.В. Кулагин, Л.С. Целкович, С.А. Вдовенко и др. // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. тр., посвящ. 40-летию образования кафедры акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2014. – С. 138–142.
76. Ланцакова, П.Е. Новые подходы к диагностике, лечению и реабилитации женщин с неразвивающейся беременностью: дис. ... канд. мед. наук / П.Е. Ланцакова. – М., 2019.
77. Лебедько, А.В. Особенности течения беременности и родов у женщин при экстракорпоральном оплодотворении: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Лебедько. – Минск, 2013.
78. Левиашвили, М.М. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / М.М. Ле-

- виашвили, Т.А. Демура, Н.Г. Мишиева и др. // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 65–69.
79. Линде, В.А. О причинах самопроизвольного прерывания беременности в I триместре / В.А. Линде, О.А. Романова, Н.Е. Лебедева // Проблемы репродукции. – 2009. – Т. 15. – № 2. – С. 87–89.
 80. Лычагин, А.С. Невынашивание беременности: вклад мужского фактора и возможности его преодоления / А.С. Лычагин, О.Ю. Малинина // Проблемы репродукции. – 2017. – № 23 (5). – С. 106–114.
 81. Макаров, О.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганьковская и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
 82. Макаров, О.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк и др. // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2013. – № 7. – С. 13–19.
 83. Маклюк, А.М. Патогенетические аспекты невынашивания беременности ранних сроков: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.М. Маклюк. – Ростов н/Д, 2010. – 24 с.
 84. Мальгина, Г.Б. Сверхранние преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность при беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий / Г.Б. Мальгина и др. // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 44–49.
 85. Мартынова, М.В. Влияние предварительной подготовки на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона / М.В. Мартынова, Н.Г. Мишиева и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 9–11.
 86. Мартынова, М.В. Эффективность применения комбинированных оральных контрацептивов, эстрадиола валерата и антагониста гонадотропин-рилизинг гормона с целью программирования циклов ЭКО / М.В. Мартынова, Н.Г. Мишиева, Л.А. Левков и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 46–52.
 87. Маслова, М.А. Современные подходы к диагностике и лечению нарушений рецепторного аппарата эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации / М.А. Маслова, С.В. Павлович, В.Ю. Смольникова // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 26–35.

88. Медведева, М.В. Допплерография в акушерстве / М.В. Медведева, А. Курьяк, Е.В. Юдина. – М.: Феникс, 2009. – 118 с.
89. Мелкозерова, О.А. Патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами и методы их коррекции: дис. ... д-ра мед. наук / О.А. Мелкозерова. – Екатеринбург, 2017.
90. Менжинская, И.В. Прогностическое значение аутоиммунных маркеров в программах вспомогательных репродуктивных технологий / И.В. Менжинская, Е.Е. Краевая, Е.А. Калинина и др. // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 130–137.
91. Милованов, А.П. Клинико-морфологический контроль эффективности прегравидарного лечения женщин после неразвивающихся беременностей / А.П. Милованов, О.П. Герасимова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5.
92. Милованов, А.П. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности / А.П. Милованов, О.Ф. Серова. – М.: МДВ, 2011. – 214 с.
93. Михалева Л.М. Морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, Т.Н. Хованская и др. // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 3. – С. 68–75.
94. Мишарина, Е.В. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия / Е.В. Мишарина, В.Л. Бородина, О.Б. Главнова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 1. – С. 75–86.
95. Мишарина, Е.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины / Е.В. Мишарина, Е.И. Абашова, В.В. Потин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65 (5). – С. 64–74.
96. Момот, А.П. Роль нарушений гемостаза и фибринолиза, а также их терапевтической коррекции в исходах ЭКО и ранних репродуктивных потерях / А.П. Момот, О.П. Томилина, И.В. Молчанова и др. // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 58–61.
97. Монастырская, О.А. Индивидуализация оценки гормонального профиля пациенток с эндокринными формами бесплодия при подготовке к проведению ЭКО / О.А. Монастырская // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 2. – С. 110–115.
98. Мукова, Б.Б. Оптимизация тактики ведения и восстановительного лечения женщин с неразвивающейся беременностью в первом триместре: дис. ... канд. мед. наук / Б.Б. Мукова. – М., 2003. – 123 с.

99. Неразвивающаяся беременность: методические рекомендации МАРС. – М.: Status Praesens, 2015.
100. Ниаури, Д.А. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.М. Кветной, И.Ю. Коган, Л.Х. Джемлиханова, И.О. Крихели и др. // Акушерство и гинекология – 2014. – № 9. – С. 44–50.
101. Новиков, Е.И. Неразвивающаяся беременность I триместра инфекционного генеза, клиничко-лабораторное исследование / Е.И. Новиков, Б.И. Глуховец, М.Е. Малышев // www.medline.ru. – Т. 16. – Акушерство. – 22 октября 2015 г.
102. Новицкая, Н.А. Течение беременности и перинатальные исходы после экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Новицкая. – М., 2008.
103. Огородников, Д.В. Влияние гиперпрогестеронемии в процессе контролируемой овариальной стимуляции на исход попытки ЭКО / Д.В. Огородников, Ю.Э. Доброхотова // Проблемы репродукции. – 2016. – № 6. – С. 78–83.
104. Озолиня, Л.А. Профилактика хронического эндометрита после самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности / Л.А. Озолиня, Т.Н. Савченко, Н.Р. Овсепян // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 7.
105. Озерская, И.А. Комплексное ультразвуковое исследование матки у женщин после неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения / И.А. Озерская, М.И. Агеева, В.В. Заева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 41–50.
106. Ордиянц, И.М. Пути преодоления привычного невынашивания: информационный бюллетень / И.М. Ордиянц, Е.А. Коган. – М.: Status Praesens, 2019.
107. Петровская, А.В. Особенности течения беременности и родов у женщин программы ВРТ с патологией щитовидной железы / А.В. Петровская, Н.В. Кокорина, Е.А. Саржевская. – 2018. – <https://elib.bsu.by/handle/123456789/199708>
108. Плужникова, Т.А. Опыт применения иммуноглобулина для внутривенного введения у беременных с невынашиванием и хроническим эндометритом / Т.А. Плужникова, Е.А. Михнина, Н.И. Давыдова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 5. – С. 21–31.

109. Побединская, О.С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности (спонтанные и неразвивающиеся беременности): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / О.С. Побединская; ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». – М., 2011. – 116 с.
110. Подзолкова, Н.М. Клинические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности / Н.М. Подзолкова, В.Г. Истратов, Т.В. Золотухина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 2. – С. 40–44.
111. Подзолкова, Н.М. Повторные неудачные программы ЭКО: роль тромбофилий с позиции доказательной медицины / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода // Проблемы репродукции. – 2012. – № 4. – С. 45–50.
112. Попов, Г.Д. Морфофункциональные особенности децидуальной ткани при неразвивающейся беременности у женщин, включенных в программу ЭКО: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.Д. Попов. – М., 2004.
113. Порубова, Я.П. Иммуногистохимическое исследование эндометрия как метод мониторинга в программах подготовки эндометрия у женщин с неудачами вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе / Я.П. Порубова, Т.Ю. Пестрикова // Молодой ученый. – 2014. – № 6. – С. 322–327.
114. Почерников, Д.Г. Повышенное содержание антиспермальных антител как предиктор неблагоприятного исхода беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий / Д.Г. Почерников, А.М. Герасимов, С.Г. Гусейнова и др. // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20 (1). – С. 69–74.
115. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины»: информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: StatusPraesens, 2014. – 24 с.
116. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / Авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др. – М.: StatusPraesens, 2016. – 80 с.
117. Пурит, Е.И. Неразвивающаяся беременность в первом триместре: факторы риска, способы прерывания / Е.И. Пурит // Молодой ученый. – 2018. – № 49. – С. 88–93.
118. Пучков, С.М. Особенности течения беременности и родов у пациенток после экстракорпорального оплодотворения / С.М. Пучков, Ю.В. Найко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – № 4. – С. 257.

119. Рабаданова, А.К. Профилактика потери беременности после ЭКО у пациенток со сниженным овариальным резервом / А.К. Рабаданова, Р.И. Шалина, Н.А. Гугушвили и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 36–43.
120. Радзинский, В.Е. Комплексный подход к лечению неразвивающейся беременности в ранние сроки / В.Е. Радзинский, И.Ю. Майскова, В.И. Димитрова // Гинекология. – 2008. – Т. 10. – № 1. – С. 42–45.
121. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
122. Радзинский, В.Е. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Тотчиев // Гинекология. – 2008. – Т. 10. – № 6.
123. Радзинский, В.Е. Прогнозы лечения невынашивания беременности в I триместре прогестагенами / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова, А.В. Миронов // Гинекология. – 2006. – Т. 8. – № 4.
124. Раисова, А.Т. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией / А.Т. Раисова // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 6. – С. 28–31.
125. Раисова, А.Т. Гиперандрогения в клинике невынашивания беременности / А.Т. Раисова, В.Г. Орлова // Профилактика, диагностика и лечение женщин с невынашиванием беременности и оказание помощи их детям: сб. научн. трудов / Под ред. В.М. Сидельниковой. – М., 1990. – С. 35–39.
126. Рогозин, Д.С. Клиническое значение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий / Д.С. Рогозин, В.Н. Миронов, С.В. Сергейко и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 60–66.
127. Рудакова, Е.Б. Замершая беременность как актуальная проблема клинической репродуктологии при проведении программ ЭКО и ПЭ / Е.Б. Рудакова, Л.Ю. Замаховская, Т.В. Стрижова и др. // Лечащий врач. – 2015. – <https://www.lvrach.ru/2015/03/15436185>
128. Рудакова, Е.Б. Причины и профилактика ранних потерь беременности после ЭКО: клиническая лекция. – <https://avexima.ru/local/handlers/download.php?ID=614>

129. Рудакова, Е.Б. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности / Е.Б. Рудакова, И.В. Бесман // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – <https://elibrary.ru/item.asp?id=21546929>
130. Рудакова, Е.Б. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии / Е.Б. Рудакова, Л.Ю. Замаховская, Т.В. Стрижова и др. // Медицинский совет. – 2015. – № 9. – С. 84–90.
131. Савельева, Г.М. Прегравидарная подготовка у больных с бесплодием и неэффективностью экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / Г.М. Савельева, А.Г. Конопляников, Е.В. Гергерт // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19. – № 5. – С. 43–51.
132. Салов, И.А. Мужской фактор риска внутриутробной гибели плода или эмбриона / И.А. Салов, М.М. Клечан, Д.Н. Маринушкин // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2000. – № 3. – С. 28–30.
133. Салов, И.А. Этиологические факторы потери беременности в I триместре / И.А. Салов, Н.Ф. Хворостухина, А.В. Романовская // Вестник РУДН. Сер. Медицина. – 2009. – № 7. – С. 41–46.
134. Самойлова, А.В. Особенности экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону при гиперплазиях эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием / А.В. Самойлова, Е.В. Кострова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – № 1. – С. 38–43.
135. Серова, О.Ф. Основные патоморфологические особенности неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин / О.Ф. Серова, А.Р. Милованов // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 19–23.
136. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: ООО «МИА», 2010. – 536 с.
137. Сидельникова, В.М. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре / В.М. Сидельникова // Гинекология. – 2008. – Т. 10. – № 6. – С. 25–27.
138. Сидорова, И.С. Недостаточность фетоплацентарного комплекса. Клинико-диагностические аспекты / И.С. Сидорова. – М., 2000.
139. Синьков, К.О. Цитогенетические причины невынашивания беременности, индуцированной в программе экстракорпорального оплодотворения / К.О. Синьков,

- П.Ю. Мотырева, М.В. Серкова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – № 1. – С. 4–8.
140. Скворцова, М.Ю. Особенности течения и перинатальные исходы беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения / М.Ю. Скворцова, С.Г. Прилуцкая // Фарматека. – 2016. – № 3. – С. 28–32.
 141. Стрижова, Т.В. Повторные потери беременности: роль хронического эндометрита (патогенез и диагностика): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Стрижова. – М., 2012. – 105 с.
 142. Соловьёва, А.В. Для зачатия нужны двое: информационный бюллетень / А.В. Соловьёва, О.В. Лищук; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Status Praesens, 2019.
 143. Сыртманов, И.Р. Течение беременности, перинатальные исходы у женщин с несостоявшимся абортom в анамнезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2007. – 21 с.
 144. Тамазян, Г.В. Оптимизация тактики ведения пациенток в программе экстракорпорального оплодотворения / Г.В. Тамазян и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 38. – С. 18–23.
 145. Тетруашвили, Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): дис. ... д-ра мед. наук / Н.К. Тетруашвили. – М., 2008. – 381 с.
 146. Титченко, Ю.П. Применение ультразвуковых методов исследования в оценке состояния эндометрия у пациентов с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности / Ю.П. Титченко, Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 1. – С. 55–58.
 147. Траль, Т.Г. Морфологические и иммуногистохимические особенности неразвивающейся беременности I триместра / Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. LXIII. – Вып. 4. – С. 60–67.
 148. Траль, Т.Г. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре / Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, С.В. Сердюков и др. // Дискуссионные вопросы современного акушерства: матер. национального конгресса. – Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII. – Вып. 3. – С. 83–88.

149. Третьякова, Т.Б. Роль полиморфных вариантов гена сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF-A в формировании неразвивающейся беременности / Т.Б. Третьякова, Н.В. Башмакова, Н.С. Демченко // Проблемы репродукции. – 2016. – № 6. – С. 33–37.
150. Трифонова, Н.С. Беременность аллогенным плодом: что в результате? / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, А.М. Гринева и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 6. – С. 34–42.
151. Тюмина, О.В. Медико-организационные мероприятия для улучшения здоровья женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием / О.В. Тюмина, И.В. Моисеева, О.Б. Чертухина // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2016. – № 2 (22). – С. 132–141.
152. Хизроева, Д.Х. Вспомогательные репродуктивные технологии и антифосфолипидный синдром / Д.Х. Хизроева, Т.Я. Машкова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8. – № 1. – С. 26–30.
153. Целкович, Л.С. Самарский перинатальный центр: эффективность деятельности и связь с научной школой / Л.С. Целкович, А.С. Бенян, Ю.А. Руденко и др. // Вестник медицинского института РЕАВИЗ. – 2020. – № 2. – С. 153–159.
154. Цыганенко, С.В. Превентивная терапия плацентарной недостаточности при беременности, наступившей после использования вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / С.В. Цыганенко; ГБОУ ВПО «Урал. гос. мед. акад.» МЗ и СР РФ. – Уфа, 2012. – 26 с.
155. Цыганенко, С.В. Перинатальные исходы при дифференцированном подходе к гормональной поддержке гестации после использования вспомогательных репродуктивных технологий / С.В. Цыганенко, М.Ю. Зильбер // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 42–46.
156. Чиряева, О.Г. Сравнительный анализ аномалий кариотипа при неразвивающейся беременности, наступившей естественным путем и с применением вспомогательных репродуктивных технологий / О.Г. Чиряева и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI. – № 3. – С. 132–140.
157. Чистякова, Г.Н. О поиске лабораторных предикторов ранних репродуктивных потерь / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова и др. // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 79–86.

158. Чистякова, Г.Н. Особенности состояния иммунной системы у женщин в ранние сроки беременности, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14. – № 5. – С. 9–12.
159. Шнейдерман, М.Г. Новый способ прегравидарной подготовки «тонкого» эндометрия – альтернатива гормональному лечению / М.Г. Шнейдерман, Л.А. Левков, Е.А. Калинина и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 51–56.
160. Щербаков, В.И. Уровень интерлейкина-6, растворимых рецепторов интерлейкина-6 и сосудисто-эндотелиального фактора роста при срочных родах, угрозе преждевременных родов и преэклампсии / В.И. Щербаков, И.М. Поздняков, А.В. Ширинская и др. // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 50–53.
161. Элдер, К. Экстракорпоральное оплодотворение: пер. с англ. / К. Элдер, Б.М. Дэйл. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 276 с.
162. Achache, H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation / H. Achache // Hum Reprod Update. – 2006. Nov-Dec. – № 12 (6).
163. ACOG's Guide to Managing Miscarriage: Follow Patient Preference. Updated clinical management of early pregnancy loss focuses on patient choice / Ed. S. Gupta. Medpagetoday, 04.22.2015. – URL: <http://www.medpagetoday.com/OBGYN/Pregnancy/51131>
164. Alviggi, C. Hormonal, functional and genetic biomarkers in controlled ovarian stimulation: tools for matching patients and protocols / C. Alviggi, P. Humaidan, D. Ezcurra // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 10. – P. 9.
165. Anavi, S. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions / S. Anavi, O. Tirosh // Free Radic. Biol. Med. – 2020. – Vol. 146. – Pp. 16–35.
166. Bastos, R. Prevalence of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions or fetal deaths / R. Bastos, C. Ramalho, S. Dória // Acta. Med. Port. – 2014. – Vol. 27 (1). – Pp. 42–48.
167. Best practice in maternal-fetal medicine. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2015. – Jan. Vol. 128 (1). – Pp. 80–82.
168. Bohiltea, L.C. Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Romanian population / L.C. Bohiltea, E.V. Radoi // Iran. J. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 12 (9). – Pp. 617–622.

169. Bosch, E. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles / E. Bosch, E. Labarta, J. Crespo et al. // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25 (8). – Pp. 2092–2100.
170. Branch, D.W. Recurrent Miscarriage / D.W. Branch, M. Gibson, R.M. Silver // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – Pp. 1740–1747.
171. Brodin, T. Comparing four ovarian reserve markers – associations with ovarian response and live births after assisted reproduction / T. Brodin, N. Hadziosmanovic, L. Berglund et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2015. – Vol. 94 (10). – Pp. 1056–1063.
172. Casikar, I. et al. Expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: prospective validation of the ‘2-week rule // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 35 (2). – Pp. 223–227.
173. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99. – № 1. – P. 63.
174. De Oliveira, L. Lipid fingerprinting in women with early-onset preeclampsia: a first look / L. De Oliveira, N.O. Câmara, T. Bonetti et al. // *Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 45 (10–11). – Pp. 852–855.
175. Dilated Thin-Walled Blood and Lymphatic Vessels in Human Endometrium: A Potential Role for VEGF-D in Progesterone-Induced Break-Through Bleeding Jacqueline / F. Donoghue et al. // *Rogers PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (2).
176. Doubilet, P.M. Editor Diagnostic Criteria for Nonviable Pregnancy Early in the First Trimester For the Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy / P.M. Doubilet et al. // *NEJM.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1443.
177. Eijkemans, M.J. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations / M.J. Eijkemans, F. van Poppel, D.F. Habbema et al. // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29 (6). – Pp. 1304–1312.
178. Gomez-Lopez, N. Interleukin-6 controls uterine Th9 cells and CD8⁺ T regulatory cells to accelerate parturition in mice / N. Gomez-Lopez, D.M. Olson, S.A. Robertson // *Immunol. Cell. Biol.* – 2015.

179. Hardefeldt, P.J. Physical activity and weight loss reduce the risk of breast cancer: a meta-analysis of 139 prospective and retrospective studies / P.J. Hardefeldt, R. Penninkilampi, S. Edirimanne, G.D. Eslick // *Clin. Breast Cancer*. – 2018. – Vol. 18 (4). – Pp. 601–612.
180. Hilvo, M. Ceramide stearic to palmitic acid ratio predicts incident diabetes / M. Hilvo, T. Salonurmi, A.S. Havulinna, D. Kauhanen et al. // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61 (6). – Pp. 1424–1434.
181. La Marca, A. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in vitro fertilization / A. La Marca, G. Sighinolfi, C. Argento et al. // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99 (4). – Pp. 970–978.
182. Lédée-Bataille, N. Detectable levels of interleukin-18 in uterine luminal secretions at oocyte retrieval predict failure of the embryo transfer / N. Lédée-Bataille et al. // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19. – Pp. 968–973.
183. Lessey, B.A. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation / B.A. Lessey, I. Yeh, A.J. Castelbaum et al. // *Fertil Steril.* – 1996. – Vol. 65. – Pp. 477–483.
184. Lin, Y. Reproducibility and clinical significance of pre-ovulatory serum progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration in infertile women undergoing repeated in vitro fertilization cycles / Y. Lin, K. Lan, F. Huang et al. // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2015. – № 13 (1).
185. Maconochie, N. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study / N. Maconochie, P. Doyle, S. Prior et al. // *BJOG*. – 2007. – Vol. 114 (2). – Pp. 170–186.
186. McMurchy, A.N. Moving to tolerance: clinical application of T regulatory cells / A.N. McMurchy, A. Bushell, M.K. Levings et al. // *Semin. Immunol.* – 2011. – Vol. 23 (4). – Pp. 304–313.
187. Meikle, P.J. Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders / P.J. Meikle, S.A. Summers // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 13 (2). – Pp. 79–91.
188. Merz, E. Ultrasound in obstetrics and gynecology. Vol. 2. Gynecology / E. Merz; contributors by F. Bahlmann et al. – 2 ed., rev. and upd. – Stuttgart; New York: Thieme, 2007. – Pp. 300–307.

189. Michopoulos, V. Stress-induced alterations in estradiol sensitivity increase risk for obesity in women / V. Michopoulos // *Physiol Behav.* – 2016. – № 1 (166). – Pp. 56–64.
190. Puscheck, E.E. FACOG Early Pregnancy Loss. Practice Essentials / E.E. Puscheck, R. Scott Lucidi. – Updated: Sep 29, 2014. – URL: <http://reference.medscape.com/article/266317-overview>
191. Requena, A. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study / A. Requena, M. Cruz, E. Bosch et al. // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2014. – № 12 (1). – P. 69.
192. Robinson, L. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and metaanalysis / L. Robinson, I.D. Gallos, S.J. Conner et al. // *Hum Reprod.* – 2012. – № 27 (10). – Pp. 2908–2917.
193. Roque, M. Ratio of progesterone-to-number of follicles as a prognostic tool for in vitro fertilization cycles / M. Roque, M. Valle, M. Sampaio et al. // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* – 2015. – Vol. 32 (6). – Pp. 951–957.
194. Sauer, M.V. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health / M.V. Sauer // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103 (5). – Pp. 1136–1143.
195. Schindler, A.E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium / A.E. Schindler // *Maturitas.* – 2009. – Vol. 65 (1). – Pp. S3–S11.
196. Serafini, P. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments / P. Serafini, J. Batzofin, J. Nelson et al. // *Fertil Steril.* – 1994. – Vol. 62. – Pp. 815–822.
197. Serafini, P. Preovulatory sonographic uterine receptivity index (SURI): usefulness as an indicator of pregnancy in women undergoing assisted reproductive treatments / P. Serafini, J. Batzofin, J. Nelson et al. // *J Ultrasound Med.* – 1995. – Vol. 14. – Pp. 751–755.
198. Sugiura-Ogasawara, M. Abnormal Embryonic Karyotype is the Most Frequent Cause of Recurrent Miscarriage / M. Sugiura-Ogasawara et al. // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27 (8). – Pp. 2297–2302.
199. Suzumori, N. Genetic factors as a cause of miscarriage / N. Suzumori, M. Sugiura-Ogasawara // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17 (29). – Pp. 3431–3437.

200. Zheng, C. Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer: A preliminary report Madafeiton MA Bodombossou-Djobo / C. Zheng, S. Chen, D. Yang // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 122.
201. Zotz, R.B. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism / R.B. Zotz, A. Gerhardt, R.E. Scharf // *Best Pract. Res Clin. Haematol.* – 2003. – Vol. 16. – № 2. – Pp. 243–259.
202. Van den Boogaard, E. Recurrent miscarriage: guidelines could be improved / E. Van den Boogaard, R.P. Hermens, J.A. Kremer et al. // *Hum. Reprod.* – 2014. Jun. – Vol. 29 (6). – P. 1345.
203. Viaggi, C.D. First-trimester euploid miscarriages analysed by array-CGH / C.D. Viaggi, S. Cavani, M. Malacarne et al. // *Journal of Applied Genetics.* – 2013. – Vol. 54 (3). – Pp. 353–359.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФА	– антифосфолипидные антитела
АФС	– антифосфолипидный синдром
АФК	– активные формы кислорода
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ	– гонадотропин-рилизинг гормон
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИКСИ	– интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИМСИ	– интраплазматическая инъекция морфологически отобранного сперматозоида
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– индекс резистентности
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МС	– метаболический синдром
МЦ	– менструальный цикл
ПГД	– предимплантационная генетическая диагностика
ПИ	– пульсационный индекс
ПИКСИ	– инъекция физиологически лучшего сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки
ПР	– прогестероновые рецепторы
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭ	– перенос эмбрионов
СДО	– систоло-диастолическое отношение
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
СЭФР-А	– сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭР	– эстрогеновые рецепторы

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

**Таблица референсных значений доплерометрических показателей
пульсационного индекса артерий пуповины
и церебрально-плацентарного отношения**

Референсные интервалы для ПИ в артериях пуповины и ЦПО, предложенные Фондом Медицины Плода [144]						
Срок беременности (недель)	Пульсационный индекс артерии пуповины			Церебрально-плацентарное отношение		
	5 процентиль	50 процентиль	95 процентиль	5 процентиль	50 процентиль	95 процентиль
20	0,955	1,218	1,553	0,872	1,212	1,686
21	0,939	1,197	1,526	0,934	1,289	1,780
22	0,922	1,176	1,499	0,996	1,367	1,877
23	0,906	1,155	1,472	1,059	1,447	1,977
24	0,889	1,134	1,446	1,121	1,526	2,079
25	0,871	1,113	1,420	1,181	1,605	2,180
26	0,854	1,092	1,395	1,237	1,680	2,281
27	0,836	1,070	1,371	1,290	1,751	2,378
28	0,818	1,049	1,346	1,336	1,817	2,471
29	0,800	1,028	1,322	1,375	1,875	2,557
30	0,782	1,007	1,299	1,406	1,924	2,634
31	0,763	0,986	1,275	1,426	1,962	2,700
32	0,744	0,965	1,252	1,436	1,988	2,753
33	0,725	0,944	1,229	1,434	2,000	2,790
34	0,706	0,923	1,207	1,419	1,997	2,811
35	0,687	0,902	1,184	1,392	1,979	2,813
36	0,668	0,881	1,162	1,353	1,944	2,795
37	0,649	0,860	1,140	1,301	1,894	2,756
38	0,630	0,839	1,118	1,239	1,827	2,696
39	0,610	0,818	1,097	1,167	1,747	2,615
40	0,591	0,797	1,075	1,086	1,653	2,514
41	0,572	0,776	1,053	1,000	1,547	2,394

Активаци

**Таблица референсных значений доплерометрических показателей
пульсационного индекса маточных артерий
(среднее арифметическое пульсационных индексов
правой и левой маточных артерий)**

Референсные интервалы среднего ПИ маточных артерий по Gómez [145]			
Срок беременности (недель)	Средний пульсационный индекс маточных артерий		
	5 перцентиль	50 перцентиль	95-й перцентиль
11	1,18	1,79	2,70
12	1,11	1,68	2,53
13	1,05	1,58	2,38
14	0,99	1,49	2,24
15	0,94	1,41	2,11
16	0,89	1,33	1,99
17	0,85	1,27	1,88
18	0,81	1,20	1,79
19	0,78	1,15	1,70
20	0,74	1,10	1,61
21	0,71	1,05	1,54
22	0,69	1,00	1,47
23	0,66	0,96	1,41
24	0,64	0,93	1,35
25	0,62	0,89	1,30
26	0,60	0,86	1,25
27	0,58	0,84	1,21
28	0,56	0,81	1,17
29	0,55	0,79	1,13
30	0,54	0,77	1,10
31	0,52	0,75	1,06
32	0,51	0,73	1,04
33	0,50	0,71	1,01
34	0,50	0,70	0,99
35	0,49	0,69	0,97
36	0,48	0,68	0,95
37	0,48	0,67	0,94
38	0,47	0,66	0,92
39	0,47	0,65	0,91

АНКЕТА
пациентки, вступившей в исследование

Ф.И.О.	
Возраст (нужное подчеркнуть)	18–23
	24–28
	29–34
	35–40
Социальное положение	Домашняя хозяйка
	Служащая
	Рабочая
	Индивидуальный предприниматель
Контрацепция до планирования беременности	Барьерная
	ВМК
	ГОК
	Не использовалась
Количество беременностей всего	
В том числе индуцированных беременностей	
Количество абортов всего	
В том числе искусственных абортов	
Количество самопроизвольных выкидышей	
Срок самопроизвольного прерывания беременности	До 5 недель
	6–9 недель
	10–12 недель
	13–22 недели
	Более 22 недель

Количество преждевременных родов (при наличии в анамнезе)	
Соматическая патология в анамнезе	Анемия
	Заболевания дыхательной системы
	Заболевания системы пищеварения
	Заболевания сердечно-сосудистой системы
	Заболевания нервной системы
	Заболевания почек и мочевыделительной системы
	Эндокринные заболевания
	Доброкачественные заболевания молочных желез
	Антифосфолипидный синдром
	Тромбофилия
	Инфекции, передающиеся половым путем
	Ожирение или высокий ИМТ
	Другая патология (указать, какая именно)
Хирургические вмешательства в анамнезе (с указанием года операции)	Операции на матке
	Операции на придатках
	Выскабливания полости матки по поводу полипов и гиперплазии эндометрия

	Лечебно-диагностические выскабливания
	Аппендэктомия
	Другие вмешательства (указать, какие именно)
	Не было
Гинекологические заболевания в анамнезе	Хронический эндометрит
	Миома матки
	Эндометриоз (аденомиоз)
	Хронический сальпингоофорит
	Патология шейки матки
	Кисты яичников
	Другие заболевания (указать, какие именно)
Тип бесплодия – первичное, вторичное, мужское, комбинированная форма бесплодия (нужное подчеркнуть)	

**Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания
у женщин с привычной потерей беременности,
готовящихся к проведению программы ЭКО**

Добавление клиента

Фамилия:

Имя:

Отчество:

Дата рождения:

Диагноз:

Два или более случаев самопроизвольного прерывания беременности в срок до 12 недель в анамнезе: ☒ Да ☐ Нет

Наличие инфекций половых органов: ☐ Да ☒ Нет

Наличие хронических соматических и эндокринных патологий: ☐ Да ☒ Нет

Программа для оптимизации мер профилактики невынашивания у женщин с привычной потерей бе...

Поиск

Фамилия:

Имя:

Отчество:

ID:

Этап:

ID	Фамилия	Имя	Отчество	Дата рождения	Диагноз	Этап
31	Дорофеева	Полианна	Семеновна	30.06.1989	Привычное невынашивание беременности	2
32	Самсонова	Дебора	Геннадьевна	11.03.1987	Привычное невынашивание беременности	2
33	Князева	Юлия	Владимировна	12.04.1995	Привычное невынашивание беременности	2
34	Тарасова	Ева	Ивановна	05.05.1987	Привычное невынашивание беременности	2
35	Иванова	Ольга	Вячеславовна	30.07.1990	Привычное невынашивание беременности	2
36	Цветкова	Анна	Викторовна	23.06.1993	Привычное невынашивание беременности	2
37	Филиппова	Елена	Эдуардовна	23.06.1998	Привычное невынашивание беременности	2
38	Иванова	Анастасия	Петровна	12.08.1990	Привычное невынашивание беременности	1

Добавление клиента

Фамилия: Иванова

Имя: Анастасия

Отчество: Петровна

Дата рождения: 12 августа 1990 г.

Диагноз: Привычное невынашивание беременности

Два или более случаев самопроизвольного прерывания беременности в срок до 12 недель в анамнезе ☒ Да

Наличие инфекций половых органов

Наличие хронических соматических заболеваний

Данные пациента изменены. Этап 2

Отмена OK

Добавление исследования

Гормональный профиль

Фолликулостимулирующий гормон (МЕ/л)

Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)

Пролактин (мМЕ/л)

Эстрадиол (пмоль/л)

Прогестерон (нмоль/л)

Интерлейкины

ИЛ-2 (пкг/мл)

ИЛ-4 (пкг/мл)

ИЛ-8 (пкг/мл)

Дата исследования: 24 июня 2019 г.

Отмена Добавить

Client

Данные пациента

ID	Фамилия	Имя	Отчество	Дата рождения	Диагноз
26	Егорова	Дарья	Ильинична	13 августа 1970 г.	Привычное невынашивание беременности

Гормональный профиль

Показатель	Результат	Норма, мин.	Норма, макс.
Фолликулостимулирующий гормон (МЕ/л)	3,4	0,5	12,5
Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)	27	0,5	52,0
Пролактин (мМЕ/л)	250	252,0	504,0
Эстрадиол (пмоль/л)	385	119,0	642,0
Прогестерон (нмоль/л)	0,3	0,4	79,0

Интерлейкины

Показатель	Результат	Норма, мин.	Норма, макс.
ИЛ-2 (пкг/мл)	80	10	200
ИЛ-4 (пкг/мл)	160	150	1200
ИЛ-8 (пкг/мл)	150	100	2400

Исследования

test_id	Дата	Наименование	Результат
41	05.04.2019	Пролактин (мМЕ/л)	250
42	05.04.2019	Прогестерон (нмоль/л)	0,3
43	05.04.2019	Фолликулостимулирующий гормон (МЕ/л)	3,4
44	05.04.2019	Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)	27
45	05.04.2019	Эстрадиол (пмоль/л)	385
46	09.04.2019	ИЛ-8 (пкг/мл)	150

Удалить Изменить Добавить

Рекомендации

С 5 по 21 день менструального цикла - препараты 17β-этинилэстрадиола (ТТС - 25, ТТС - 100, дивигель, прогинова, дерместрил и т.д.)

С 16 по 25 день менструального цикла - препараты прогестерона (прогестерон, утрожестан)

На 21 день менструального цикла - хорионический гонадотропин человеческий 5000 - 10000 Ед однократно

Готово

Client

Данные пациента

ID	Фамилия	Имя	Отчество	Дата рождения	Диагноз
26	Егорова	Дарья	Ильинична	13 августа 1970 г.	Привычное невынашивание беременности

Гормональный профиль

Показатель	Результат	Норма, мин.	Норма, макс.
Фолликулостимулирующий гормон (МЕ/л)	3,4	0,5	12,5
Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)	27	0,5	52,0
Пролактин (мМЕ/л)	250,3	252,0	504,0
Эстрадиол (пмоль/л)	385	119,0	642,0
Прогестерон (нмоль/л)	0,3	0,4	79,0

Интерлейкины

Показатель	Результат	Норма, мин.	Норма, макс.
ИЛ-2 (пкг/мл)	80	10	200
ИЛ-4 (пкг/мл)	160	150	1200
ИЛ-8 (пкг/мл)	150	100	2400

Исследования

test_id	Дата	Наименование	Результат
41	05.04.2019	Пролактин (мМЕ/л)	250
42	05.04.2019	Прогестерон (нмоль/л)	0,3
43	05.04.2019	Фолликулостимулирующий гормон (МЕ/л)	3,4
44	05.04.2019	Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)	27
45	05.04.2019	Эстрадиол (пмоль/л)	385
46	09.04.2019	ИЛ-8 (пкг/мл)	150

Удалить Изменить Добавить

Рекомендации

Соблюдение режима труда и отдыха

Полноценный сон

Циклическая витаминотерапия (вит. группы А, С, Е, фолиевая кислота)

Прием фитоэстрогенов

Готово