

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА РАННИХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ

ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Исследование проведено в 2016 г. в четыре этапа на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий Московского областного перинатального центра г. Балашихи с целью определения тактики, позволяющей увеличить количество пациентов, сумевших благополучно преодолеть эмбрионический порог после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ). Пациентки были разделены на группы с ранними эмбрионическими, эмбрионическими потерями и группу контроля. На следующем этапе исследования было проведено определение силы влияния каждого неблагоприятного фактора на гестацию в первой и второй группах пациенток. Оказалось, что на ранние эмбрионические потери достоверно влияют такие факторы, как количество полученных ооцитов в ходе проведения трансвагинальной пункции менее и равное 7 ($r_k = 0,42, p = 0,005$); хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k = 0,74, p = 0,005$); нарушение рецепторного статуса эндометрия ($r_k = 0,71, p = 0,005$); совпадения с супругом по системе HLA 3 и более ($r_k = 0,26, p = 0,03$); циркуляция АТ к β -ХГЧ, слабоположительный и положительный результат теста методом иммуноферментного анализа, в том случае, если пациентка отказалась от предложенной коррекции перед проведением ЭКО ($r_k = 0,31, p = 0,005$). А на эмбрионические – врожденные тромбофилии ($r_k = 0,78, p = 0,00$); приобретенные тромбофилии ($r_k = 0,32, p = 0,003$); хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k = 0,64, p = 0,033$); нарушение кровообращения в малом тазу по данным доплерометрии сосудов матки ($r_k = 0,66, p = 0,00$). Также было проведено сравнение эффективности программ ЭКО и ПЭ в 2016 г. у пациенток, имеющих и не имеющих достоверно влияющие на исход факторы риска. Первые две группы пациенток подверглись комплексному специализированному лечению в зависимости от выявленных неблагоприятных факторов, влияющих на исход беременности после ЭКО, при условии, что данный фактор возможно скорректировать с последующей оценкой эффективности повторной попытки ЭКО и ПЭ у пациенток после коррекции неблагоприятных факторов в сравнении с группой контроля. Тактика тщательного выявления пациенток, имеющих достоверные факторы риска ранних эмбрионических и эмбрионических потерь, а также комплексная подготовка таких пациенток современными методами позволяет увеличить количество пациентов, сумевших благополучно преодолеть эмбрионический порог после ЭКО и ПЭ на 20% и в конечном итоге положительно повлиять на показатель take baby home.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, эмбрионические потери, неразвивающаяся беременность, хронический эндометрит, нарушение рецепторного статуса эндометрия, HLA, тромбофилии.

L.Y. ZAMAKHOVSKAYA, E.B. RUDAKOVA, MD, Prof., O.B. TRUBNIKOVA, PhD in biology
State Budgetary Healthcare Establishment of the Moscow Region Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha
RISK FACTORS AND PREVENTION OF EARLY PREGNANCY LOSSES AFTER IN VITRO FERTILIZATION

The study was conducted in 2016 in four stages on the basis of the department of assisted reproductive technologies of the Moscow Regional Perinatal Center of Balashikha with the purpose to determine the tactics allowing increase of the number of patients who managed to successfully overcome the embryonic threshold after the In Vitro Fertilization (IVF) and embryo transfer (ET). Patients were divided in groups with early embryonic losses and the control group. At the following stage of the study determination of the effect of each unfavourable factor on gestation in the first and in the second groups of patients was done. It turned out that such factors as the amount of obtained oocytes in the course of transvaginal puncture less and equal to 7 ($r_k = 0,42, p = 0,005$); chronic endometritis supported by histological findings ($r_k = 0,74, p = 0,005$); disturbance of the receptor status of endometrium ($r_k = 0,71, p = 0,005$); coincidence with the spouse by HLA system 3 and higher ($r_k = 0,26, p = 0,03$); circulation of AB to β -HCG, weakly positive and positive result of the test by the ELISA method statistically significantly affect the early embryonic losses if the patient refused from the proposed correction before IVF ($r_k = 0,31, p = 0,005$). And on embryonic – innate thrombophilias ($r_k = 0,78, p = 0,00$); acquired thrombophilias ($r_k = 0,32, p = 0,003$); chronic endometritis confirmed by histological findings ($r_k = 0,64, p = 0,033$); circulation failure in the small pelvis by results of the uterine vessel dopplerometry ($r_k = 0,66, p = 0,00$). Comparison of effectiveness of IVF and ET programs in 2016 was conducted in patients who had and didn't have the risk factors statistically significantly affecting the outcome. The first two groups of patients were subject to specialized therapy depending on the detected unfavourable factors affecting the outcome of the pregnancy after IVF provided that it was possible to correct this factor with subsequent evaluation of effectiveness of repeated attempts of IVF and ET in patients after correction of unfavourable factors as compared to the control group. The tactics of minute detection of patients with statistically significant risk factors of early embryonic and embryonic losses, as well as complex preparation of such patients by modern methods allows increasing the number of patients who managed to safely overcome the embryonic threshold after IVF and ET by 20% and finally to positively affect the take baby home indicator.

Keywords: in vitro fertilization, embryonic losses, non-developing pregnancy, chronic endometritis, disturbance of the receptor endometrium state, HLA, thrombophilias.

ВВЕДЕНИЕ

С задачей повышения эффективности циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) ежедневно сталкивается каждый репродуктолог. Общая эффективность ЭКО благодаря накоплению коллективного опыта и внедрению результатов передовых исследований в практику

неуклонно растет, однако говорить о полной победе над infertility пока слишком рано. До сих пор не разработано эффективных алгоритмов, позволяющих предотвращать неполноценную гестацию при индуцированной беременности.

Более 50% беременных после ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) сталкиваются с проблемой потерь беременности,

большинство которых происходит в I триместре [1]. Данное утверждение, сформулированное почти десятилетие назад, актуально и сегодня. Согласно российским рекомендациям на сегодняшний день выделяют следующие клинические варианты ранних потерь: угрожающий выкидыш, начавшийся выкидыш, выкидыш в ходу, неполный выкидыш, септический выкидыш, неразвивающаяся беременность [2]. Рассматривая данную проблему с позиции вспомогательных репродуктивных технологий, неразвивающуюся беременность, как наиболее частый вариант потерь беременности после ЭКО, следует рассмотреть более детально. Так, можно выделить: ранние эмбрионические и эмбрионические потери [3]. Ранние эмбрионические потери фиксируются в течение 14–21 дня после ПЭ в полость матки при положительных результатах хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и отсутствии визуализации плодного яйца в матке в динамике (биохимические беременности). Эмбрионические потери беременности имеют место при визуализации плодного яйца с фиксацией сердцебиения, но остановкой дальнейшего развития эмбриона до 10 недель гестации. К эмбрионическим потерям относят: самопроизвольный аборт, неразвивающуюся беременность, анэмбрионию. Плодовые потери характеризуются потерей плода в I, II или III триместре беременности, включая гибель плода после 10 недель гестации (рис. 1) [4].

Ранние эмбрионические потери фиксируются в течение 14–21 дня после ПЭ в полость матки при положительных результатах хорионического гонадотропина человека и отсутствии визуализации плодного яйца в матке в динамике (биохимические беременности)

Совокупность пациентов, планирующих ЭКО, достаточно неоднородна как по возрасту, так и по причинам, приведшим к нарушению фертильности [5, 6]. Наиболее перспективной группой с высоким процентом имплантации являются пациентки до 35 лет включительно, однако и в этой группе часто происходят повторные неудачные попытки ЭКО и ПЭ, ранние эмбрионические и эмбрионические потери до 10 недель гестации, с которыми непосредственно сталкивается репродуктолог.

ЦЕЛЬ

Определение тактики, позволяющей увеличить количество пациентов, сумевших благополучно преодолеть эмбрионический порог после ЭКО и ПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное исследование. Было обследовано 143 женщины с сочетанными формами бесплодия, планирующие ЭКО и ПЭ в отделении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ГБУЗ «МОПЦ».

Рисунок 1. Структура потерь беременности после ЭКО по данным отделения ВРТ МОПЦ



Критерии включения:

- сочетанная форма бесплодия;
- длинный протокол стимуляции суперовуляции с десенсибилизацией гипофиза диферелином-дейли с 21-го дня цикла;
- эмбрионы на перенос только высшего качества (класса А) на третьи сутки развития по шкале Грейда или на пятые сутки по шкале Гарднера.
- наличие ХГЧ в крови пациентки на 14-й день после ПЭ в полость матки свыше или равным 100 мМЕ/мл.

Критерии исключения:

- возраст пациенток старше 35 лет;
- хромосомные aberrации в супружеской паре;
- анатомические дефекты органов малого таза и некорректированные эндокринные нарушения;
- острые инфекционные процессы любой локализации.

При обследовании всех пациенток использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования согласно приказу МЗ РФ №107н от 30.08.2012. Пациентки при потерях беременности до 10 недель после программы ЭКО и ПЭ были обследованы более детально. Проводилось дополнительное исследование, которое включало в себя доплерометрию сосудов матки во вторую фазу менструального цикла, аспирационную биопсию эндометрия с последующим иммуноцитохимическим исследованием аспириатов, выявление маркеров врожденной и приобретенной тромбофилии, консультацию гематолога, определение сходства супругов по антигенам тканевой совместимости. Иммуноцитохимическое исследование проводилось на клетках эндометрия с помощью моноклональных антител (АТ) к эстрагеновым и прогестероновым рецепторам с использованием следующих количественных степеней: отсутствие позитивно меченых клеток – 0, до 20% – 1, до 40% – 2, до 60% – 3, до 80% – 4, до 100% – 5.

Количественные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (M ±). Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами применялся ранговый непараметрический U-критерий Манна – Уитни, а при необходимости – ANOVA. Для выявления силы корреляционной связи использовались непараметрические коэффициенты корреляции: ранговый

Спирмена (r_s) и парный Тау Кэндалла (r_k). Критический уровень значимости при проверке гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Статистическая обработка данных проводилась программой Statistica и с помощью стандартных математических таблиц MS Excel.

На первом этапе исследования все пациентки были разделены на три группы в зависимости от исхода, проведенной программы ЭКО и ПЭ. Первую группу составили 42 женщины, исходом программы которых явились ранние эмбрионические потери. Вторую группу составили 47 женщин, исходом программы которых явились эмбрионические потери до 10 недель гестации. Третья группа – группа контроля, пациентки до 35 лет включительно, прошедшие программу ЭКО и ПЭ и при исследовании которых не было выявлено наличия неблагоприятных факторов, влияющих на исход ВРТ ($n = 54$). На первом этапе в группах были выделены неблагоприятные факторы, которые, согласно литературным данным, могут влиять на исход беременности [5,6,7]. В группе контроля данные неблагоприятные факторы отсутствовали.

На втором этапе исследования было проведено определение силы влияния каждого неблагоприятного фактора на гестацию в первой и второй группах пациенток. Также было проведено сравнение эффективности программ ЭКО и ПЭ у пациенток, имеющих и не имеющих достоверно влияющих на исход факторов риска.

На третьем этапе исследования первые две группы пациенток подверглись комплексному специализированному лечению в зависимости от выявленных неблагоприятных факторов, влияющих на исход беременности после ЭКО, при условии, что данный фактор возможно скорректировать.

На четвертом этапе была оценена эффективность повторной попытки ЭКО и ПЭ у пациенток после коррекции неблагоприятных факторов в сравнении с группой контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап. Выявление в группах факторов, увеличивающих риск ранних эмбрионических и эмбрионических потерь.

На первом этапе в I и II группах были выделены неблагоприятные факторы, которые, согласно литературным данным, могут влиять на исход беременности [5,6,7]. К таким факторам были отнесены: уровень антимюллерова гормона (АМГ), врожденная тромбофилия, длительность

бесплодия более 10 лет, индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$, количество полученных ооцитов менее 7, количество попыток более 2, носительство анти-ХГЧ, патология эндометрия в анамнезе, хронический эндометрит, подтвержденный гистологически, нарушение рецепторного статуса эндометрия, приобретенная тромбофилия, совпадения с супругом по системе HLA 3 и более, нарушение кровообращения в малом тазу, эндометриоз и миома матки, эндокринные нарушения. Оказалось, что наиболее часто у пациенток встречались врожденная тромбофилия, патология эндометрия в анамнезе, нарушение рецепторного статуса эндометрия, нарушение кровообращения в малом тазу, эндометриоз и миома матки (табл. 1). I и II группы были сопоставимы по частоте встречаемости этих факторов. В контрольной группе пациенток эти факторы риска практически не встречались. Однако для определения корреляционных связей между неблагоприятными факторами и потерями беременности на ранних этапах эмбрионального периода был проведен второй этап исследования.

Таблица 1. Характеристика пациенток с ранними эмбрионическими и эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ

Факторы	I группа Пациентки с ранними эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ, $n = 42$		II группа Пациентки с эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ, $n = 47$		p
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	
АМГ 0,5-1 нг/мл	4	9,52 ± 4,5	2	4,26 ± 2,9	>0,05
Врожденная тромбофилия	27	64,29 ± 7,4	24	51,06 ± 7,3	>0,05
Длительность бесплодия более 10 лет	7	17,51 ± 5,9	5	10,64 ± 4,5	>0,05
ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$	8	19,05 ± 6,1	6	12,77 ± 4,9	>0,05
Количество полученных ооцитов < 7 , n	8	19,05 ± 6,1	9	19,15 ± 5,7	>0,05
Количество попыток > 2	9	21,43 ± 6,3	10	21,28 ± 6,0	>0,05
Носитель антиХГЧ	7	17,51 ± 5,9	8	17,02 ± 5,5	>0,05
Патология эндометрия в анамнезе	29	69,05 ± 7,1	25	53,19 ± 7,3	>0,05
Хронический эндометрит, подтвержденный гистологически	10	23,8 ± 6,6	14	29,79 ± 6,7	>0,05
Нарушение рецепторного статуса эндометрия	34	80,95 ± 6,1	27	57,45 ± 7,2	<0,05
Приобретенная тромбофилия	9	21,43 ± 6,3	12	25,53 ± 6,4	>0,05
Совпадения с супругом по системе HLA 3 и более	4	9,52 ± 4,5	4	8,51 ± 4,1	>0,05
Нарушение кровообращения в малом тазу	14	33,33 ± 7,3	26	55,32 ± 7,3	<0,05
Эндометриоз, миома матки	13	30,95 ± 7,1	15	31,91 ± 6,8	>0,05
Эндокринные нарушения	10	23,8 ± 6,6	12	25,53 ± 6,4	>0,05

p – достоверность различий в группах.

Второй этап. Определение силы влияния факторов, увеличивающих риск ранних эмбрионических и эмбрионических потерь в первой и второй группах пациенток

У пациенток с ранними эмбрионическими потерями статистически значимое влияние на исход ЭКО оказали:

- количество полученных ооцитов в ходе проведения трансвагинальной пункции менее и равное 7 ($r_k = 0,42, p = 0,005$);
- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k = 0,74, p = 0,005$);
- нарушение рецепторного статуса эндометрия ($r_k = 0,71, p = 0,005$);
- совпадения с супругом по системе HLA 3 и более ($r_k = 0,26, p = 0,03$);
- циркуляция АТ к β -ХГЧ, слабopоложительный и положительный результат тестом методом иммуноферментного анализа (ИФА), в том случае, если пациентка отказалась от предложенной коррекции перед проведением ЭКО ($r_k = 0,31, p = 0,005$).

Следует отметить, что по нашим данным, пациентки, имеющие положительные результаты в ходе проведения стандартной программы ЭКО с недостаточным ответом, в результате чего было получено менее 7 яйцеклеток на стимуляцию даже при отсутствии сопутствующих неблагоприятных факторов, имели результативность достоверно ниже, чем пациентки с оптимальным количеством ооцитов.

Пациентки, имеющие эмбрионические потери, характеризовались тем, что при исследовании неблагоприятных факторов, описанных в *таблице 2*, значимо на исход беременности оказали влияние:

- врожденные тромбофилии ($r_k = 0,78, p = 0,00$);
- приобретенные тромбофилии ($r_k = 0,32, p = 0,003$);
- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k = 0,64, p = 0,033$);
- нарушение кровообращения в малом тазу по данным доплерометрии сосудов матки ($r_k = 0,66, p = 0,00$) (*табл. 2*).

Таким образом, для каждого эмбрионального этапа характерны свои ведущие неблагоприятные факторы, которые могут сорвать процесс имплантации и привести к неблагоприятному исходу беременности в I триместре. В случае ранних эмбрионических потерь, особый акцент следует сделать на хронический эндометрит. Прослеживается высокая теснота связи между ранними эмбрионическими потерями и хроническим эндометритом, подтвержденным гистологически и нарушением нормального рецепторного статуса эндометрия. Патология эндометрия как фактор бесплодия и неудач ЭКО имеет высокую распространенность среди пациенток и достигает 41–77,5%, по данным различных авторов [7–10]. При наличии на перенос эмбриона хорошего качества последнее слово остается за эндометрием [11].

Умеренная теснота связи прослеживается между возникновением ранних эмбрионических потерь и недостаточным количеством полученных ооцитов. Данные характеристики напрямую относятся к такому понятию, как овариальный резерв [12, 13]. Слабая, но статистически значимая связь прослеживается при наличии трех и

Таблица 2. Неблагоприятные факторы, статистически значимо влияющие на неудачу ЭКО

Факторы	I группа Пациентки с ранними эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ, n = 42	II группа Пациентки с эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ, n = 47
Врожденные тромбофилии в гетерозиготной форме		$r_k = 0,24$ $p = 0,02$
Врожденные тромбофилии в гомозиготной форме		$r_k = 0,78$ $p = 0,00$
Приобретенные тромбофилии		$r_k = 0,32$ $p = 0,003$
Хронический эндометрит, подтвержденный гистологически	$r_k = 0,74$ $p = 0,005$	$r_k = 0,64$ $p = 0,033$
Нарушение рецепторного статуса эндометрия	$r_k = 0,71$ $p = 0,005$	
Количество полученных ооцитов в ходе проведения трансвагинальной пункции менее и равное 7	$r_k = 0,42$ $p = 0,005$	
3 и более совпадения с супругом по системе HLA II класса гистосовместимости	$r_k = 0,26$ $p = 0,03$	
Циркуляция АТ к β -ХГЧ	$r_k = 0,31$ $p = 0,005$	
Нарушение кровообращения в малом тазу		$r_k = 0,66$ $p = 0,00$

более совпадений с супругом по системе HLA II класса гистосовместимости и при выявлении циркуляции АТ к β -ХГЧ в средневысоких и высоких титрах.

Структура влияния неблагоприятных факторов на эмбрионические потери имеет свои особенности (*табл. 2*). В этой группе пациенток также прослеживается связь неудач имплантации с хроническим эндометритом (умеренная теснота связи), однако на первое место выходит врожденная тромбофилия ($r_k = 0,78$). У пациенток были выявлены следующие формы тромбофилии в гомо- и гетерозиготной форме: мутация гена MTHFR C677T, тромбогенный ДНК-полиморфизм PAI-1 «675 4G/5G», мутация протромбина G20210A, мутация FV Leiden.

Нарушение кровообращения в малом тазу следует также рассматривать, как серьезный неблагоприятный фактор ($r_k = 0,66$). Недостаточное кровообращение матки может быть следствием таких факторов как: хронического эндометрита и другие воспалительные заболевания малого таза, нарушение гемостаза различного генеза [14]. Недостаточная перфузия в малом тазу во второй группе пациенток с эмбрионическими потерями, диагностированная по данным доплерометрии сосудов матки, имело место в 55,3% случаев (26 человек). При обследовании различных уровней сосудистого дерева матки при эхографическом исследовании были выявлены различной степени нарушения сочетано или изолированно на уровне маточных, аркуатных, радиальных, базальных и

спиральных артерий. При гистологически подтвержденном хроническом эндометрите кровоток страдал в 57,14% (n = 8), чаще всего в базальных артериях. Также у 85,71% пациенток (у 12 из 14) с хроническим эндометритом имело место нарушение рецепторного статуса эндометрия, как правило, в виде резкого снижения экспрессии рецепторов прогестерона. Полученные данные схожи с ранее проведенными исследованиями этой проблемы [7,14].

Нарушение процессов пролиферации функционального слоя эндометрия с неполноценностью и отставанием секреторной трансформации обуславливают неспособность половых гормонов обеспечивать адекватное циклическое преобразование эндометрия [14] и, как следствие, приводить к патологической имплантации, исходом которой могут стать ранние эмбрионические или эмбрионические потери, а также полное отсутствие диалога между бластоцистой и поврежденным эндометрием.

Третий этап исследования. Коррекция выявленных неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на исход индуцированной беременности.

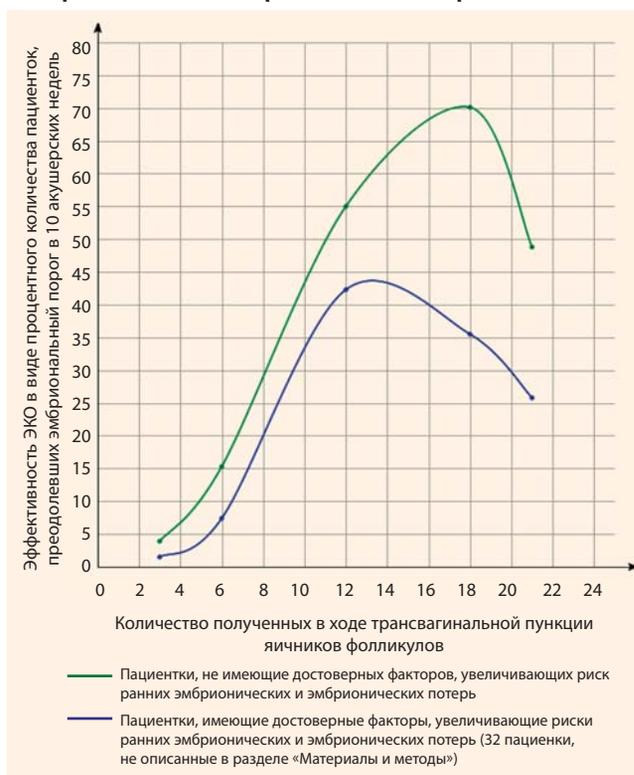
Первые две группы пациенток подверглись комплексному специализированному лечению в зависимости от выявленных неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на исход беременности, при условии, что данный фактор возможно скорректировать. Для оценки эффективности планируемой терапии мы сравнили количество пациенток, сумевших преодолеть эмбриональный порог в 10 акушерских недель гестации, разделив пациенток на две когорты: имеющие (1–2-я группы пациентов) и не имеющие (группа контроля) достоверно влияющие факторы риска на гестацию (рис. 2).

Рисунок 2 наглядно демонстрирует резкое снижение доли прогрессирующих свыше 10 недель гестации беременностей, у пациенток оптимальной возрастной группы и с хорошим ответом на стимуляцию яичников, но имеющих неблагоприятные факторы, достоверно влияющие на ранние эмбрионические и эмбрионические потери. Разница между двумя когортами составляет почти 25%. Вместе с тем 25% потенциальных родов может быть утеряно при регистрации положительного теста на ХГЧ на 14-й день после трансферинга в матку эмбрионов без учета воздействия неблагоприятных факторов, описанных выше.

ПРОГРАММА ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК, ИМЕЮЩИХ В АНАМНЕЗЕ РАННИЕ ЭМБРИОНИЧЕСКИЕ И ЭМБРИОНИЧЕСКИЕ ПОТЕРИ В ПРОГРАММЕ ЭКО И ПЭ

Лечебные мероприятия у пациенток с ранними эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ включали лечение хронического эндометрита, коррекцию рецепторного статуса эндометрия, профилактику осложнений, связанных с совместимостью с супругом по системе HLA комплекса гистосовместимости второго класса и носительством АТ к β-ХГЧ.

Рисунок 2. Сравнение эффективности проведенных программ ЭКО у пациенток, сумевших преодолеть эмбрионический этап (10 недель гестации), с наличием и отсутствием достоверных факторов, увеличивающих риски ранних эмбрионических и эмбрионических потерь



Следует отметить, что все пациентки, у которых были зафиксированы ранние эмбрионические потери беременности в предыдущей программе ЭКО, имели «проблемный эндометрий». Комплекс мероприятий, направленных на реабилитацию эндометрия включал противовоспалительную, антибактериальную, ангиопротекторную, антигипоксическую, гормональную терапию с контролем лечения с помощью пайпель-биопсии эндометрия через 3–6 месяцев. Противовоспалительная терапия включала назначение нестероидных противовоспалительных средств, физиолечение. Антибактериальная терапия назначалась только в случае выявления возбудителя инфекции в полости матки, шейке или во влагалище с помощью культурального метода или методом полимеразной цепной реакции с учетом антибиотико-чувствительности или специфичности выделенной флоры. Гормональная терапия была целесообразна у пациенток с выявленными отклонениями гормонального фона, которые носили постоянный характер, а также у пациенток с нарушением нормального рецепторного статуса эндометрия. В зависимости от выявленных нарушений пациентки получали в индивидуальных дозировках, не превышающих рекомендуемые производителями, эстрагены, гестагены, в т. ч. синтетические гестагены в непрерывном режиме, или их комбинации в соответствии с менструальным циклом. Использовались в ходе

лечебных мероприятий также комбинированные оральные контрацептивы с учетом их дополнительных эффектов (например: антиандрогенный эффект современных контрацептивов). Пациентки с нарушением гормонального фона или рецепторного статуса эндометрия получали индивидуально подобранную терапию не менее 3 месяцев с обязательным контролем проведенного лечения. В случае выявления полипов эндометрия, лечебные мероприятия назначались после проведения гистероскопии. Улучшение рецепторного статуса и/или отсутствие плазматических клеток в аспирате было выявлено через 3 месяца лечения у 31 пациентки первой группы (73,81%). Семь пациенток продолжили лечение в течение 6 месяцев. Улучшение наступило у пятерых пациенток (26,3%), что было подтверждено гистологически. Как метод подготовки эндометрия у всех пациенток с их добровольного письменного согласия применялся рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста в виде внутриматочной инстилляций. Инстилляций проводились мягким инсеминационным катетером за 24 часа до планируемого переноса эмбрионов. Объем инстиллируемой жидкости составлял 1 мл (300 мкг). При наличии у пациенток гистологически подтвержденного хронического эндометрита с толщиной М-эхо, не превышающей 4 мм на 21-й день цикла по данным ультразвукового исследования, подготовка эндометрия рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором роста начиналась за 2 месяца до планируемого переноса и включала проведение 3 инстилляций до стимуляции овуляции (интервалы между инстилляциями – 1–2 дня) и 1–2 инстилляций перед ПЭ. Применение колониестимулирующих факторов для улучшения имплантационных возможностей хорошо зарекомендовал себя как за рубежом, так и в Российской Федерации, но пока не получил широкого распространения [15,16]. По данным зарубежных авторов при использовании Г-КСФ статистически достоверно увеличивается экспрессия лейкемии ингибирующего фактора – маркера имплантации и уменьшается соотношения CD16-CD56dim/CD16-CD56bright [7,8]. Факторы роста опосредуют влияние эстрогенов и прогестерона в эндометрии, формируют восприимчивость эндометрия к имплантирующейся бластоцисте, обуславливая адекватную материнскую иммуносупрессию и эндометриальный ответ на внедрение трофобласта [17, 18].

Профилактика осложнений, связанных с совместимостью с супругом по системе HLA II класса комплекса гистосовместимости проводилась применением иммуноглобулина человеческого нормального 25 мл 50 мкг/мл на 200,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно №3 в фертильном цикле с интервалом в 3 дня. При наступлении беременности назначалось еще 25 мл иммуноглобулина №1 до 6 недель гестации.

Носители АТ к β-ХГЧ в средневысоких и высоких титрах прошли курс центрифужного плазмафереза. В фертильном цикле проводились инфузии иммуноглобулина человеческого нормального по схеме, описанной выше.

У пациенток второй группы с эмбрионическими потерями после ЭКО проводилась коррекция нарушений гемостаза на прегравидарном этапе, в фертильном цикле программы ЭКО и ПЭ и в эмбрионическом периоде. После выявления гемостазиологических нарушений, проводилось купирование гиперагрегационного синдрома, противотромботическая терапия низкомолекулярным гепарином, гепариноидами под контролем антитромбина III в плазме крови. Показателем положительной динамики коррекции выявленных нарушений служило снижение уровня маркеров тромбемии (нормализация активированного частичного тромбопластинового времени, Д-димера, количества тромбоцитов крови). Помимо фолиевой кислоты в предгравидарную подготовку были включены витамины группы В, а также полиненасыщенные жирные кислоты перорально.

Нарушение процессов пролиферации функционального слоя эндометрия с неполноценностью и отставанием секреторной трансформации обуславливают неспособность половых гормонов обеспечивать адекватное циклическое преобразование эндометрия и, как следствие, приводит к патологической имплантации, исходом которой могут стать ранние эмбрионические или эмбрионические потери

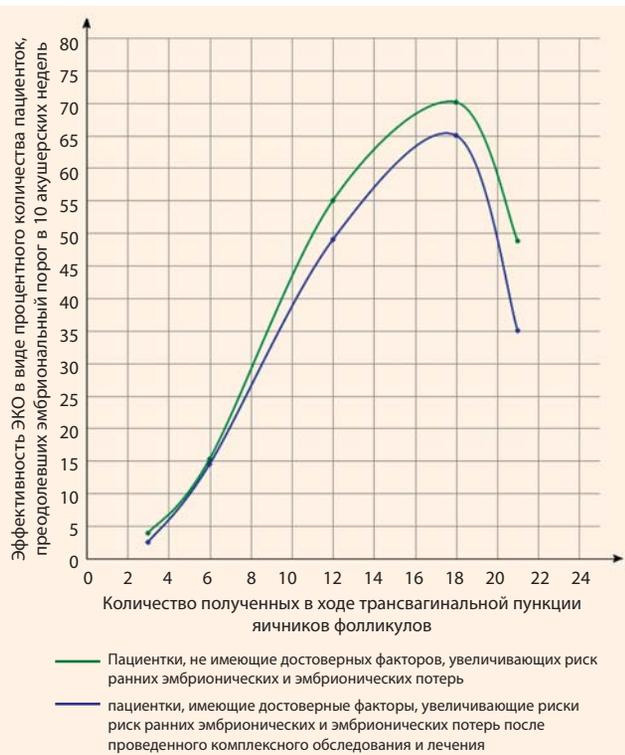
Лечение хронического эндометрита и улучшение рецепторного статуса было аналогично тому, что проводилось в первой группе исследованных пациенток.

В качестве лечения нарушений кровообращения в малом тазу использовалась трофотропная терапия, направленная на улучшение микроциркуляции, реологических свойств крови, а также применялись препараты с ангиопротекторными и антиоксидантными свойствами. Препараты вводились внутривенно и перорально, в зависимости от степени выраженности нарушений, а также в виде комбинаций. Терапевтическое воздействие на кровоток в малом тазу включало физио-, фито- и оксигенотерапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ, ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ

Пациентки первой и второй группы, имеющие в анамнезе ранние эмбрионические и эмбрионические потери, после коррекции выделенных нами неблагоприятных факторов вступили в стандартный длинный протокол ЭКО. По результатам этих программ мы снова сравнили эффективность проведенной программы ЭКО у пациенток, сумевших преодолеть эмбриональный порог (10 недель гестации) с наличием и отсутствием достоверных факторов, увеличивающих риски преэмбрионических и эмбрионических потерь, т.е. сравнили первые две группы с группой контроля.

Рисунок 3. Сравнение эффективности проведенных программ ЭКО у пациенток, сумевших преодолеть эмбрионический этап (10 недель гестации), с наличием и отсутствием достоверных факторов, увеличивающих риски ранних эмбрионических и эмбрионических потерь после проведенного комплексного лечения



Комплексное современное лечение с учетом значимых проблем пациенток позволило увеличить количество пациенток с прогрессирующей беременностью свыше 10 недель на 20%. Разница между двумя когортами составила после лечения 5%. (рис. 3).

Выводы

К факторам риска ранних эмбрионических потерь можно отнести: количество полученных ооцитов в ходе проведения трансвагинальной пункции менее и равное 7, хронический эндометрит, подтвержденный гистологически, нарушение рецепторного статуса эндометрия, совпадения с супругом по системе HLA 3 и более, циркуляцию АТ к β -ХГЧ, слаболожительный и положительный результат ИФА-теста, в том случае, если пациентка отказалась от предложенной коррекции перед проведением ЭКО.

К факторам риска эмбрионических потерь – врожденные тромбофилии, приобретенные тромбофилии, хронический эндометрит, подтвержденный гистологически, нарушение кровообращения в малом тазу по данным доплерометрии сосудов матки.

Тактика тщательного выявления пациенток, имеющих достоверные факторы риска ранних эмбрионических и эмбрионических потерь, а также комплексная подготовка таких пациенток современными методами позволяет увеличить количество пациентов, сумевших благополучно преодолеть эмбрионический порог после ЭКО и ПЭ, на 20% и тем самым повлиять на основной показатель take baby home.



ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: GEOTAR-Media, 2007, 1056. / Kulakov VI., Prilepskaya VN., Radzinsky VE. Guidance on outpatient-polyclinical help in obstetrics and gynecology. M.: GEOTAR-Media, 2007, 1056.
- Выкидыш в ранние сроки беременности. Клинические рекомендации (протокол лечения)/(авт.-сост. Л.В. Адамьян и др.). Рекомендовано информ. Письмом МЗ РФ 07.06.2016 №15-4/10/2-3482/Miscarriage at early pregnancy term. Clinical recommendations (therapeutic protocol)/ (author – composer L.V. Adamyan et al). Recommended by the Information Letter of the Ministry of Health of RF dated 07.06.2016 No.15-4/10/2-3482.
- The American Heritage Medical Dictionary, Houghton Mifflin Harcourt Publishing Company, 2007.
- <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru/>
- Фальконе Т., Херд В.В. Репродуктивная медицина и хирургия. Перевод с английского под редакцией акад. РАМН Сухих Г.Т. М. «GEOTAR-Media», 2013: 595-596. / Falcone T., Herd V.V. Reproductive medicine and surgery. Translation from English with ed. by RAMS academician Sukhikh G.T. M. GEOTAR-Media, 2013: 595-596.
- Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст. Пути решения проблемы. М. «МЕДпресс-информ», 2010: 11-16. / Nazarenko TA., Mishieva N.G. Infertility and age. Ways to solve the problem. M. MEDpress-Inform, 2010: 11-16.
- Рудакова Е.Б., Бесман И.В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности. *Лечащий врач*, 2010, 3: 46-48. / Rudakova E.B., Besman I.V. Assisted reproductive technologies. Problems of pregnancy losses. *Lechaschiy Vrach*, 2010, 3: 46-48.
- Рудакова Е.Б., Замеховская Л.Ю., Стрижова Т.В., Трубникова О.Б., Татарнинова Л.В. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии. *Медицинский совет*, 2015, 9: 46-54. / Rudakova E.B., Zamakhovskaya L.Y., Strizhova T.V., Trubnikova O.B., Tatarinova L.V., Outcomes of in vitro fertilization as a multi-factor problem of clinical reproductology. *Meditsinskyi Sovet*, 2015, 9: 46-54.
- Алиева К.У., Кузмичев Л.Н., Комисарова Ю.В. Особенности маточного кровотока у пациенток программы ЭКО и ПЭ. Тезисы международного конгресса «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии», Москва, 2006: 10. / Alieva K.U., Kuzmichev L.N., Komisarova Y.V. Peculiarities of uterine hemorrhage in patients of IVF and ET program. Theses of International Congress "Practical Gynecology: From New Possibilities to New Strategy", Moscow, 2016: 10.
- Рудакова Е.Б., Лузин А.А., Богданова О.Н., Лобода О.А. и др. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения. *Лечащий врач*, 2008, 10: 6-10. / Rudakova E.B., Luzin A.A., Bogdanova O.N., Loboda O.A. et al. Chronic endometritis: from improvement of the diagnostic approach to optimization of therapy. *Lechaschiy Vrach*, 2008, 10: 6-10.
- Бурлеев В.А., Кузмичев Л.Н., Щетинина Н.С. и др. Состояние молекулярного имплантационного окна: роль в исходах ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*, 2009, 6: 24-27. / Burleeve V.A., Kuzmihev L.N., Schetininina N.S. et al. State of molecular implantation window: role in IVF outcomes (literature review). *Problemy reproduktivnoy*, 2009, 6: 24-27.
- Macklon and all. ESHRE 2013. Oral 098.
- Боярский К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв. *Акуш. и жен. бол.*, 2009, 2: 65-69. / Boyarsky K.Y. Factors determining ovarian reserve. *Akush I Zhen.Bol.*, 2009, 2: 65069.
- Рудакова Е.Б., Полторака Е.Б., Лобода О.А. и др. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник НГУ*, 2009, 2(7): 20-24. / Rudakova E.B., Poltoraka E.V., Loboda O.A. et al. Possibilities of assisted reproductive technologies performance optimization. *Vestnik NGU*, 2009, 2 (7): 20-24.
- Чернуха Г.Е., Сметник В.Л. Роль факторов роста в функции репродуктивной системы. *Пробл. репрод.*, 1996, 2: 8-13. / Chernukha G.E., Smetnik V.L. Role of growth factors in the reproductive system function. *Probl. Reprod.*, 1996, 2: 8 -13.
- Потин В.В., Воробьева О.А. Современные представления о роли факторов роста в системе внутритканевых регуляторов репродукции. *Пробл. эндокринологии*, 1993, 4(39): 58-62. / Potin V.V., Vorobyeva O.A. Modern ideas about the growth factors in the system of intratissue reproduction regulators. *Probl. Endokronologii*, 1993, 4 (39): 58-62.
- Cavalcante M. B., Costa F. D., Barini R. et al. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine: A review. *Iran J. Reprod. Med.* 2015. T. 13. № 4. P. 195–202.
- Kuniccki M., Lukaszuk K., Woclavek-Potocka I. et al. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization. *Biomed. Res. Int.* 2014. DOI:10.1155/2014/913235. Epub 2014 Feb 12.