

# Причины и профилактика ранних потерь беременности после ЭКО

(клиническая лекция)

Рудакова Е. Б., д.м.н., проф. кафедры АГиП ФМБЦ  
им. А. И. Бурназяна ФМБА РФ, Засл. врач РФ, зав. отд. ВРТ  
Московского областного перинатального центра



## **Некоторые общие вопросы потерь беременности после ЭКО**

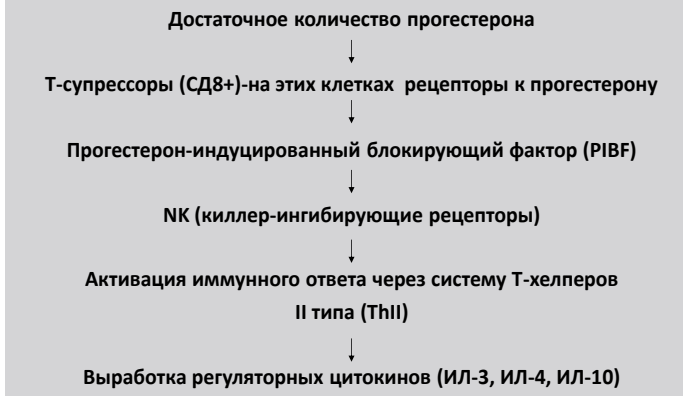
В настоящее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) и, прежде всего, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбрионов (ПЭ), интраплазматическое введение сперматозоидов (ИКСИ), донорство ооцитов (ДО) и др. из уникальных для нашей страны превратились почти в рутинные, хотя и продолжают относиться к высокотехнологичной медицинской помощи. Техника самой процедуры ЭКО и ПЭ отработана до мелочей, что позволило с успехом ее применять во всех центрах ВРТ нашей страны. Широкое внедрение ЭКО и ПЭ и высокий уровень квалификации специалистов привели не только к увеличению числа циклов, но и к повышению их эффективности. 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. На сегодняшний день хорошо известно, что фактором, ограничивающим повышение эффективности ЭКО по показателю «take baby home» являются неудачи имплантации. До сих пор не разработано эффективных алгоритмов, позволяющих предотвращать неполноценную гестацию при индуцировании беременности в программах ВРТ.

Более 50% беременных после ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) сталкиваются с проблемой потерь беременности, большинство которых происходят в I триместре, так называемые ранние потери (1, 2, 3, 4). Данное утверждение, сформулированное почти десятилетие назад, актуально и сегодня.

Ранние потери беременности могут быть обусловлены состоянием эмбриона (хромосомные aberrации, возникающие чаще у возрастных пациенток), но во многом связаны с дефектами имплантации плодного яйца. Имплантация плодного яйца представляет собой не односторонний процесс активной инвазии, а своеобразный энзиматический обмен между бластоцистой и эндометрием. После того как эмбрион после переноса попадает в полость матки, наступает важнейший этап - инвазия бластоцисты в децидуализирующийся эндометрий. Децидуализация эндометрия совпадает с «окном имплантации» и является прогестеронзависимым процессом. Прогестерон прямо или опосредованно контролирует работу иммунокомпетентных клеток -Т-лимфоцитов: Т-супрессоров, имеющих маркировку – CD8 и составляющих 10%, на них расположены рецепторы к прогестерону; Макрофагов (CD68), составляющих 20%; БГЛ - больших гранулярных лейкоцитов – NK-CD56, на долю которых приходится 70%, на них находятся киллер-активирующие и киллер-ингибирующие рецепторы. Свой иммуномодулирующий эффект прогестерон проявляет через мощный иммуномодулятор: белок прогестерон – индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), продуцируемый Т-супрессорами под влиянием прогестерона, при этом включается благоприятный для беременности иммунный ответ через систему Т-хелперов II (ThII ответ) с выработкой «правильных» регуляторных цитокинов (Рис. 1) (5).

Параллельно вырабатываются а2-микроглобулин фертильности – маркер секреторной трансформации эндометрия, различные ростовые факторы, и прежде всего трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (5, 6). Успех имплантации зависит от временного соответствия между стадией развития эмбриона и периодом рецептивности эндометрия (5, 6, 7, 8.) Под рецептивностью эндометрия на данном этапе развития науки понимают комплекс стероидозависимых структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными и пространственными константами, который обеспечивает адгезию бластоцисты на его поверхности и последующие этапы имплантации (9). Уровень рецептивности

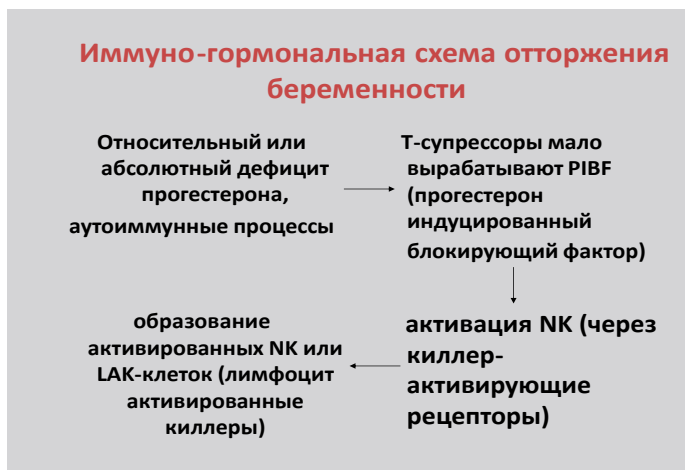
## **Иммуно – гормональная схема имплантации и поддержания беременности**



**Рис. 1.** Иммуно-гормональная схема поддержки имплантации и беременности

эндометрия в настоящее время определяют различными методами: электронно-микроскопическим, выявляя степень развития пиноподий (морфологических структур-выростов эндометрия, способствующих прикреплению эмбриона) по количеству зрелых пиноподий в %; молекулярно-генетическими методами, определяя в эндометрии, взятого при помощи пайпель-биопсии в день ЛГ+7, методом ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) экспрессию генов фактора роста, цитокинов и их рецепторов, матриксных металлопротеиназ, поверхностных маркеров иммунокомпетентных клеток, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (6, 7, 8, 10). А также – неинвазивным методом диагностики в цервикальной слизи методом ИФА, выявляя концентрацию лейкоингибирующего фактора (LIF) и его рецептора (10). На рецептивность эндометрия могут влиять различные факторы, включая гормональные (недостаточность лютеиновой фазы, высокие дозы гонадотропинов при стимуляции суперовуляции (ССО), преждевременный пик ЛГ, замена триггера овуляции и др.) (4, 10, 11, 12, 13, 19). Выявлено, что при хроническом эндометрите (ХЭ), который часто остается нераспознанным, в большинстве случаев имеется измененная рецептивность эндометрия: отмечаются изменения рецепторного аппарата, которыми можно объяснить нарушение процессов пролиферации функционального слоя эндометрия, неполноценность и асинхронию секреторной трансформации эндометрия, что нарушает формирование пиноподий и тем самым – процесс имплантации (4, 6, 14). Важную роль играет гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ или CSF) (15). На самом начальном аваскулярном этапе имплантации важна полноценность системы гемостаза. В условиях наличия тромбофилий (врожденных или приобретенных) и вызванного ими гипофибринолиза не возникает условий для внедрения бластоцисты в эндометрий на достаточную глубину (3, 5, 20, 21). Наличие ауто- и аллоиммунных процессов усугубляет ситуацию, изменяя предимплантационную характеристику как плодного яйца, так и эндометрия (5). Во всех случаях отсутствия


или неполноценности имплантации с дальнейшей потерей беременности включаются механизмы извращения реакций клеточного иммунитета (Рис. 2,3) (3, 5).



**Рис. 2.** Схема отторжения беременности

**Механизмы отторжения эмбриона и плода при иммунном ответе через систему T-хелперов I типа (Th1)**

- T-хелперы I типа ассоциированы с активацией провоспалительных цитокинов
- **Провоспалительные цитокины** обладают прямым цитотоксическим действием на трофобласт, **активируют систему гемостаза, NK, превращая их в LAK-клетки**, которые участвуют в цитотоксических реакциях на трофобластные клетки зародышей
- Избыточное количество провоспалительных цитокинов **ИЛ-1, ИЛ-6, TNF, ИФН $\gamma$**  ведет к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и, в конечном итоге – выкидыш в 1 триместре.
- Отмечается высокий уровень **клеток CD 19+5+**
- При сохранении беременности в дальнейшем формируется первичная плацентарная недостаточность



**Рис. 3.** Механизм отторжения эмбриона и плода

Согласно российским рекомендациям на сегодняшний день выделяют следующие клинические варианты потерь беременности на эмбриональном этапе: угрожающий выкидыш, начавшийся выкидыш, выкидыш в ходу, неполный выкидыш, септический выкидыш, неразвивающаяся беременность (16). Постановка диагноза неразвивающейся беременности в настоящее время четко регламентирована (4, 16).

### Признаки неразвивающейся беременности:

- КТР – 7 мм или больше, сердцебиения нет; диаметр плодного яйца 25 мм или более, эмбриона нет;
- Отсутствие сердцебиения эмбриона через 2 недели после УЗИ, которое выявило наличие плодного яйца без желточного мешка;
- Отсутствие сердцебиения эмбриона через 11 или более дней после того как сканирование выявило плодное яйцо с желточным мешком.

Диагноз неразвивающаяся беременность должен быть подтвержден двумя специалистами по функциональной диагностике. В сомнительных случаях необходимо провести повторное УЗИ через 7-10 дней.

### По результатам УЗИ выделяют два типа неразвивающейся беременности:

#### 1. Анэмбриония:

- плодное яйцо не превышает 2,5 см;
- эмбрион вообще не определяется;
- плодное яйцо достигает 4-4,5 см при отсутствии эмбриона или при наличии его остатков в виде позвоночного сгиба;

#### 2. Гибель эмбриона (плода).

Существуют еще понятия **привычное невынашивание беременности** (две и более подряд потери беременности) и **синдром потери плода**. Синдром потери плода включает:

- один и более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 недель и более (включая неразвивающуюся беременность);
- мертворождение;
- неонатальная смерть, как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности;
- три или более самопроизвольных выкидыша на преэмбрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания, включая неудачи ЭКО и эмбрионические потери после ЭКО.

### Причины потерь беременности после ЭКО

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** (17). 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. Плодовые потери характеризуются потерей плода в I, II или III триместре беременности, включая гибель плода после 10 недель гестации (3, 17).

Для профилактики потерь беременности после ЭКО необходимо выделить основные причины несостоятельности nidации плодного яйца с последующей подготовкой пациентки или супружеской пары в целом к будущим программам.

### Особенности течения беременности после ЭКО и ПЭ

- прерывание (невынашивание беременности) - в 35% случаев (в популяции - 20%), из них почти 80 % - в I триместре;

- частота преждевременных родов - 33,6% (в популяции - 5-12%);
- эктопическая беременность - 10,6% (в целом в популяции - 6%);
- многоплодная беременность - 20-35% (в популяции - 0,4-1,6%).

#### **Осложненное течение беременности после ЭКО связано с:**

- повышенной гормональной нагрузкой в связи со стимуляцией суперовуляции;
- аутоиммунными и аллоиммунными процессами;
- переносом 2-х и иногда более эмбрионов;
- в ряде случаев активацией вирусно-бактериальной инфекции на фоне приема глюкокортикоидов с целью подавления аутоиммунных реакций;
- плацентарной недостаточностью вследствие недостаточной инвазии трофобласта в эндометрий и миграции клеток цитотрофобласта в стенки спиральных артерий матки, зачастую на фоне НЛФ или рецепторной недостаточности эндометрия в большинстве случаев в связи с хроническим эндомиометритом;
- тромбофилическими состояниями.

#### **Причины прерывания беременности на раннем эмбриональном и эмбриональном этапах:**

- генетические нарушения (наследуемые от родителей или возникающие de novo);
- эндокринные нарушения (недостаток лютеиновой фазы, гиперандрогения, диабет и др.);
- инфекционные причины;
- иммунологические: аутоиммунные (АТ к ХГЧ, прогестерону, АФА, измененные реакции клеточного иммунитета) и аллоиммунные нарушения;
- тромбофилии (приобретенные, тесно связанные с аутоиммунными нарушениями, врожденные);
- патология матки (пороки развития, внутриматочные синехии, гиперпластические процессы);
- возраст матери;
- избыточная масса тела;
- сниженный овариальный резерв, недостаточное количество и качество яйцеклеток и эмбрионов;
- в ряде случаев десинхронизация созревания эндометрия, фолликулогенеза и эмбриогенеза (при замене триггера овуляции, высокие дозы ГТ при ССО, преждевременный пик ЛГ, СГЯ);
- количество эмбрионов высшего качества (более 4,9), полученных на овариальную когорту (22).

#### **По нашим данным факторами риска ранних эмбриональных потерь являются (22, 23):**

- низкий овариальный резерв, получение менее 7 ооцитов при пункции фолликулов;
- хронический эндомиометрит, подтвержденный гистологически, с нарушением рецепторного статуса эндометрия;
- совпадение с супругом по 3 и более АГ II класса системы HLA;
- циркуляция АТ к ХГЧ (слабо положительный и положительный результат ИФА теста), в том случае если пациентка не прошла курс корригирующей терапии.

### **Факторами риска эмбрионических потерь являются:**

- врожденные (в гомозиготном варианте) и приобретенные тромбофилии;
- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически;
- 4,9 и более эмбрионов высшего качества на овариальную когорту;
- индекс массы тела 28,7 и более кг/м<sup>2</sup>;
- нарушение кровообращения в малом тазу по данным доплерометрии сосудов матки (согласуется с данными О.А. Лободы) (24).

### **Генетические нарушения**

Под генетическими факторами чаще всего подразумевают хромосомные аномалии эмбриона или плода, которые появляются в результате слияния двух родительских клеток с точечными мутациями в хромосомном наборе, возникшие из-за нарушений процесса мейоза. 95% этих нарушений - количественные.

Общая частота хромосомных aberrаций при невынашивании в I триместре в результате естественного зачатия составляет 80-90% (2, 4).

В отличие от привычного невынашивания при потерях беременности после ЭКО генетических нарушений в виде транслокаций и инверсий хромосом (особенности кариотипа родителей) не отмечается, однако присутствует полиморфизм хромосом (малые хромосомные варианты).

В настоящее время с хромосомными aberrациями связывают преэмбрионические и эмбрионические потери после ЭКО, в т. ч. при переносе так называемых «хороших» эмбрионов. Есть результаты исследований, в которых была выявлена способность эндометрия «распознавать» качество переносимых в матку эмбрионов (25). В присутствии эмбриона плохого качества запускается каскад цитокиновых реакций, беременность не наступает. Когда же эндометрий контактирует с эмбрионом высокого качества, включается миграционный ответ и механизмы, направленные на имплантацию. При привычном невынашивании селективные функции нарушаются, эндометрий не распознает качество эмбрионов.

Частота хромосомных aberrаций тесно связана с возрастом женщины, и это сказывается на показателях прерывания беременности после ЭКО:

- менее 35 лет – 10,5% случаев прерывания беременности после ЭКО;
- 35-39 лет – 16,1%;
- более 40 лет – 42,9%.

Последнее легко объяснимо (1).

Процесс фолликулогенеза (от спящего примордиального до преовуляторного фолликула) длится около 200 дней.

1 этап – гормонезависимый, обеспечивается внутрияичниковыми факторами и представляет собой формирование пула растущих фолликулов: рост и дифференцировка примордиальных фолликулов до преантральных длится до 120 дней.

2 этап – базальный рост преантральных фолликулов до стадии малых антральных (1-2 мм) – около 60-65 дней.

В естественном цикле все «проснувшиеся» фолликулы либо становятся доминантными (единицы), либо подвергаются атрезии. Среди последних много **с анеуплоидиями** (чем старше женщина, тем их больше).

При стимуляции суперовуляции в программе ЭКО не уменьшается количество примордиальных фолликулов (не истощается заложенный фолликулярный резерв), а доводятся до преовуляторных те фолликулы, которые должны были атрезироваться, т. е. с возможными хромосомными нарушениями, нередко приводящими к неполноценной имплантации полученных из них эмбрионов и прерыванию беременности. При этом

известно, что большинство хромосомных аномалий в первом триместре беременности возникают de novo, и чаще обусловлены материнским фактором (прежде всего возрастом пациентки). Внедрение метода биопсии blastомеров или трофэктодермы эмбрионов при ЭКО с последующим генетическим анализом оптимально на 46 хромосом (предимплантационная генетическая диагностика-ПГД) в клиническую практику отделений ВРТ позволяет снизить риск переноса неполноценных, в генетическом отношении, эмбрионов и, тем самым, уменьшить количество спорадических неразвивающихся беременностей. Если же потери беременности являются привычными, то у 3-5% супружеских пар с данной патологией один из партнеров имеет сбалансированную структурную аберрацию. Диагностировать это можно перед планированием беременности при медико-генетическом обследовании. Таким же образом обнаруживаются отдельные АГ, например, системы HLA, которые можно рассматривать как генетические маркеры некоторых патологических состояний.

Так при наличии у обоих родителей АГ В14, В35 - существует риск развития у ребенка АГС; АГ В18 - велика возможность рождения ребенка с аномалиями развития; АГ В27 - высок риск невынашивания. Наличие у мужа АГ DQ-α-201 в 50% случаев вызывает анэмбрионию. В этих случаях при проведении программы ЭКО необходимо запланировать проведение ПГД, чтобы исключить перенос неполноценного эмбриона.

**Таким образом, профилактику ранних потерь беременности после ЭКО, ассоциированную с возможными генетическими нарушениями и в определенной мере с возрастом пациенток, нужно проводить комплексно с учетом индивидуальных особенностей имеющейся патологии, но при этом предусмотреть допрограммное медико-генетическое консультирование и обследование, возможность использования преимплантационной генетической диагностики, а также при необходимости донорских программ (донорских ооцитов, спермы или донорских эмбрионов).** Кроме того, есть данные, что применение DHAS или андрогеля (андрогенный прайминг) у женщин с низким овариальным резервом при подготовке к ВРТ снижает частоту хромосомных нарушений у эмбрионов (4).

Если отсутствует нарушение генетической программы развития эмбриона, то потери беременности после ЭКО связаны с **полиэтиологическим симптомокомплексом**, в развитии и реализации которого принимают участие важнейшие системы организма женщины. **Ведущими, взаимодействующими друг с другом факторами являются: иммунные (алло- и аутоиммунные), тромбозы (врожденные и приобретенные), инфекционные и гормональные.**

В результате их взаимодействия формируется патологический ТН1-клеточный ответ на антигены трофобласта в эндометрии и следующий за этим каскад местных патологических реакций, приводящий к неудаче имплантации или потере беременности (Рис. 2, 3).

### **Иммунные нарушения (аллоиммунные)**

В последние годы много внимания в мире уделяется роли системы HLA в репродукции, защите плода от иммунной агрессии матери, в формировании толерантности к беременности. Фетоплацентарная система из-за генетического вклада отца представляет собой иммунологически наполовину чужеродный трансплантат, вызывающий реакцию со стороны иммунной системы матери.

Особое значение для невынашивания имеет совместимость мужа и жены по аллелям II класса более, чем по 3-5 антигенам.

Считается, что при совместимости по системе HLA по аллелям II класса более, чем



по 3-5 антигенам не образуются противоотцовские АТ, играющие роль блокирующего фактора, защищающего эмбрион от иммунной агрессии клеток матери в момент инвазии трофобласта, плацентации.

**Диагностика:** исследование крови обоих супругов на АГ II класса системы HLA.

#### **Профилактика потерь беременности при аллоиммунных нарушениях:**

- Применение лимфоцитоиммунотерапии для подготовки к беременности и в I триместре позволяет доносить беременность в 90% случаях;
- Возможна инфузия человеческого иммуноглобулина по 25 мл в\в капельно за 6 и 3 дня до и в день переноса эмбрионов (2).

#### **Аутоиммунные нарушения**

К этим процессам можно отнести приобретенные тромбофилии. Носительство АТ к ХГЧ и АФС (антифосфолипидный синдром) или же транзиторное носительство АФА (антифосфолипидных антител) часто в результате действия экзогенных факторов в т. ч. на фоне персистирующей вирусной инфекции (20, 26).

АФС в популяции встречается достаточно редко - у 5% населения, и диагноз этот ставится по строгим критериям Международного консенсуса о диагностике АФС (2006 г.) (5).

У пациенток с привычным невынашиванием, с синдромом потери плода в т. ч. и после ЭКО, циркуляция АФА в различных концентрациях встречается в 27-42% случаев. Отмечается наличие повышенного или высокого уровня АТ к фосфолипидам или к одному из них (В2-гликопротеину, аннексину, фосфотилсерину и др.), а также наличие ВА и/или повышенного содержания АТ к кардиолипину. Без проведения лечения гибель эмбриона происходит у 85-90% женщин (3).

Носительство АТ к ХГЧ по нашим данным дает слабую, но статистически значимую связь с ранними эмбрионическими потерями после ЭКО (23).

#### **Механизм нарушения имплантации при циркуляции АТ к ХГЧ и АФА**

Механизм действия АТ к ХГЧ, вероятно, состоит не только в предупреждении связывания ХГЧ с рецепторами желтого тела, но и в прямом повреждающем влиянии на клетки эмбриональной трофэктодермы.

При высоком уровне СД 19+5+, вырабатывающих в том числе АТ к ХГЧ, снижается уровень ХГЧ, повреждается желточный мешок, происходит недостаточная подготовка эндометрия к имплантации, возникает децидуальное воспаление и некроз, избыточное отложение фибрина.

Кроме того, АТ к ХГЧ при проведении ИФА перекрестно реагируют с ЛГ и ФСГ, что связано с наличием общих антигенных детерминант (2, 5).

Такие гормональные и аутоиммунные сдвиги ведут к развитию раннего ДВС-синдрома и, как следствие, к угнетению гормонопродуцирующей и трофической функции трофобласта.

**Наличие высокого уровня АФА** блокирует процесс клеточной адгезии, что ведет к нарушению имплантации. Кроме того, АФА стимулируют экспрессию прямой протромбинкиназы в сосудах маточно - плацентарного бассейна, что ведет к тромбозам и отторжению эмбриона в ранние сроки. АТ к фосфолипидам относятся к ауто-АТ класса IgG и, проникая через плаценту могут вызывать тромбозы у плода. Высокий уровень АТ к кардиолипину, ВА приводят к тромбофилическим нарушениям и плод погибает за счет тромбозов, инфарктов плаценты, ее отслойки и развития плацентарной недостаточности (20).

**Диагностика таких аутоиммунных состояний:** определение АТ к ХГЧ и АФА в крови женщины методом ИФА с последующей консультацией гематолога.

**Профилактика потерь беременности при аутоиммунных нарушениях, к которым можно отнести приобретенные тромбофилии** (все назначения делаются в соответствии с рекомендациями гематолога, при этом желательна консультация гематолога, знающего все нюансы гемостазиологических нарушений, влияющих на реализацию репродуктивной функции):

- плазмаферез для удаления ВА, АФА, АТ к ХГЧ перед программой ЭКО;
- коррекция всех звеньев гемостаза;
- глюкокортикоиды в фертильном цикле (5 мг преднизолона или 4 мг метипреда) в сочетании с дезагрегантами, НМГ, а затем в течение всей беременности и 10-15 дней послеродового периода (под контролем состояния всех звеньев гемостаза);
- с иммуномодулирующей целью, в том числе, и для снижения роли инфекционно-воспалительных факторов невынашивания (профилактика реактивации вирусной и бактериальной инфекции, часто возникающих на фоне приема глюкокортикоидов) возможна инфузия человеческого иммуноглобулина по 25 мл в\в капельно за 6 и 3 дня до и в день переноса эмбрионов, повторно препарат вводят в 24 недели беременности и перед родами.

### **Врожденные тромбофилии**

Наиболее часто встречающиеся мутации генов тромбофилии у пациенток программ ВРТ (21, 26):

- Мутация Лейдена (мутация гена V фактора свертывания крови);
- Мутации генов фолатного обмена;
- Мутации гена PAI-1;
- Мутации гена протромбина и др.

При нормально протекающей беременности процессы фибринолиза и фибринообразования, которые регулируются, в том числе, и вышеперечисленными генами, в ходе имплантации находятся в равновесном состоянии, обеспечивая полноценную инвазию трофобласта. Это объясняется тем, что в ходе имплантации бластоцисты происходит разрушение экстрацеллюлярного матрикса посредством «контактного ингибирования» ферментами, а в эндометрии под влиянием прогестерона запускаются механизмы, регулирующие фибринолиз и гемостаз для предотвращения образования геморрагий (20). Для тромбофилий является общим патогенетический процесс рассогласования этих двух противоположных процессов в сторону усиления фибринообразования. На ранних сроках тромбофилии могут вызывать неполноценную инвазию трофобласта вплоть до прекращения развития беременности, а на более поздних этапах – нарушить процесс плацентации и, ухудшать перфузию плаценты, способствуя развитию грозных осложнений беременности (ЗРП, гестоз, ПОНРП).

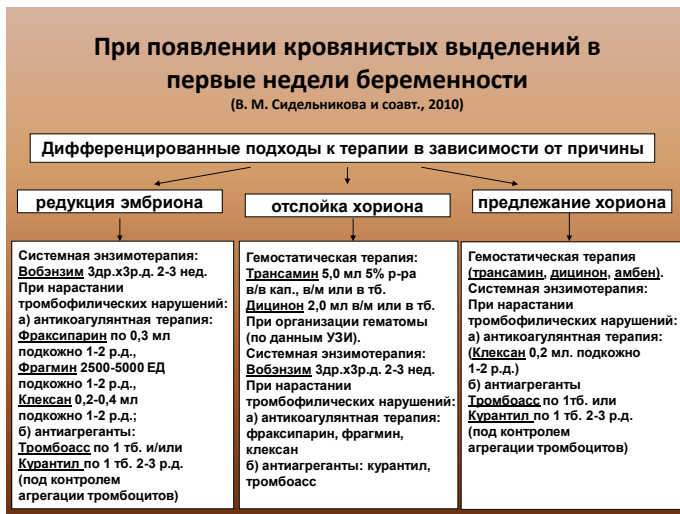
**Диагностика врожденных тромбофилий** - генетическое исследование женщин по риску развития тромбофилии с последующей консультацией гематолога.

**Профилактика потерь беременности после ЭКО при врожденных тромбофилиях** (все назначения согласовываются с гематологом) (21):

- Базисная терапия – низкомолекулярные гепарины;
- При наличии гиперагрегационного синдрома назначается аспирин 75 мг;
- При наличии аспиринорезистентности, учитывая неадекватное угнетение адералин-агрегации через 7 дней от начала лечения аспирином назначается клопидогрель, но параллельно с этим применяется аспирин, учитывая его ЦОГ-независимые эффекты;

- Всем пациенткам рекомендуется эластическая и градуированная компрессия венозного кровотока с помощью компрессионных чулок;
- Назначаются:
  - 1) Гепариноиды (сулодексид - Вессел Дуэ Ф) за месяц до программы ВРТ, в репродуктивном цикле, по показаниям во время беременности);
  - 2) Фолиевая кислота – от 400 мкг до 5 мг, (за 3 месяца до планируемой беременности);
  - 3) Полиненасыщенные жирные кислоты (Омега - 3);
  - 4) Ангиопротекторы (по показаниям Флебодиа 600).

**При аутоиммунных процессах, врожденных тромбофилиях возможны кровянистые выделения на самых ранних сроках беременности после ЭКО. Врач должен очень сдержанно, грамотно и осторожно вести таких пациенток.**



**Рис. 4.** Врачебная тактика при кровянистых выделениях в ранние сроки беременности

### Инфекционные причины

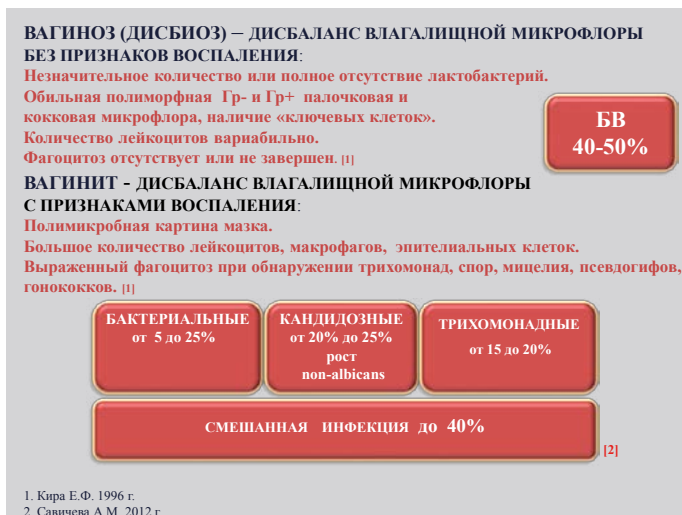
- Влагалищный дисбиоз, бактериальный вагиноз;
- Вульвовагинит;
- ВЗОМТ (хронический эндомиометрит, эндометриопатия - синдром реконструктивно-пластической недостаточности с формированием «тонкого» эндометрия на фоне взаимосвязи воспалительных и аутоиммунных факторов (4).

Влагалищный дисбиоз - дисбаланс влагалищной микрофлоры (Рис. 5).

Вагинит – дисбаланс влагалищной микрофлоры с признаками воспаления (Рис. 5).

### Особенности микроценоза влагалища при повторных потерях беременности, том числе после ЭКО (28):

- БВ + ВВК 26%;
- БВ + хламидийная инфекция 15,4%;
- БВ + хламидийная инфекция + ВВК 9,3%.



**Рис. 5.** Вагинозы и вагиниты

Нормальная беременность и нарушение микробиоценоза влагалища вещи несовместимые. Микробиоценоз влагалища при здоровой беременности в основном напоминает микробиоценоз небеременных, но с еще более высокой распространенностью во влагалище лактобацилл. Микробиота определяет состояние здоровья, играя важную роль в поступлении питательных веществ, состоянии иммунной системы и защите от патогенных микроорганизмов. Основным компонентом влагалищного биоценоза являются лактобактерии (70-90% всей микрофлоры влагалища), стимулирующие гликолиз и ферментацию сахаров с образованием молочной кислоты (28, 29).

Именно лактобактерии способствуют образованию перекиси водорода, эндобиотиков, что и подавляет развитие условно-патогенных микроорганизмов, количество которых в норме не должно превышать  $10^3 - 10^4$  КОЕ на 1 мл влагалищной жидкости.

Кислая среда, как результат этого внутрисистемного взаимодействия, обеспечивая благоприятные условия для всех участников экосистемы. В норме строго соблюдается соотношение аэробных и анаэробных бактерий с преобладанием аэробных.

При влагалищном дисбиозе (в т. ч. бактериальном вагинозе) вся эта строгая система разрушается: типичные лактобактерии исчезают или их количество резко снижается. Их место занимают атипичные, кокковые формы лактобацилл, pH влагалища становится щелочным (в норме pH 3,8 - 4,5), начинает активно размножаться условно-патогенная микрофлора. Щелочная среда идеальна для микоплазм и уреоплазм. Они обладают способностью расщеплять секреторный иммуноглобулин А, который является одним из главных «защитников» слизистых. Нередко влагалищный дисбиоз поддерживается рецидивирующим латентно протекающим вульвовагинальным кандидозом и наоборот. Рецидивирование бактериального вагиноза связано со способностью ассоциированных микросимбионтов к пленкообразованию и резкому угнетению лактобактерий, продуцирующих  $H_2O_2$ . Ведущей в этом плане является *Gardnerella vaginalis* (образует от 60 до 90 % биопленки (28, 30, 31, 38).

Влагалищный дисбиоз, в особенности бактериальный вагиноз, приводя к уменьшению лактобактерий и обилию гарднерелл, повышает риск прерывания беременности

примерно в 2 раза (28, 30, 31). Как правило, у пациенток, попадающих к репродуктологу, специфический этиотропный возбудитель, приведший к ВЗОМТ и бесплодию, элиминирован. Однако, условно-патогенная флора, поддерживающая длительное течение воспалительного процесса, присутствует. Частота наступления беременности при использовании ВРТ у женщин с бактериальным вагинозом в анамнезе в 3 раза ниже, чем у бесплодных женщин с нормоценозом. Этому может способствовать и развивающийся на фоне восходящей условно-патогенной микрофлоры хронический эндометрит, поддерживающий и персистенцию вирусной инфекции в эндометрии. Сложившаяся ситуация даже при возникшей в результате ЭКО беременности может привести к ее прерыванию по типу неразвивающейся (4, 20, 24).

### **Профилактика потерь беременности после ЭКО при инфекционном факторе**

#### **Комплекс прегравидарной подготовки:**

##### **Нормализация микробиоценоза влагалища:**

- лечение бактериального вагиноза, вагинитов

##### **При хроническом эндометрите:**

- этиотропная терапия +
- метаболическая терапия +
- физиолечение (магнитотерапия) или озонотерапия + фазовая гормонотерапия (**Эстрожель + Утрожестан**)

- При лечении хронического эндометрита, баквагиноза, вагинитов и цервикального воспаления проводится этиотропная терапия в соответствии с международными стандартами;
- Системная терапия дополняется местным применением комбинированных препаратов. Выбор местного препарата должен определяться широким спектром антибактериального действия (включать антибиотики и антимикотики), а также возможностью быстрого достижения противовоспалительного клинического эффекта без применения гормонов-кортикостероидов, что принципиально при лечении пациенток с генитальной вирусной инфекцией (**Метромикон-Нео, Примафунгин**);
- Улучшение микроциркуляции в эндометрии, противовоспалительное лечение.

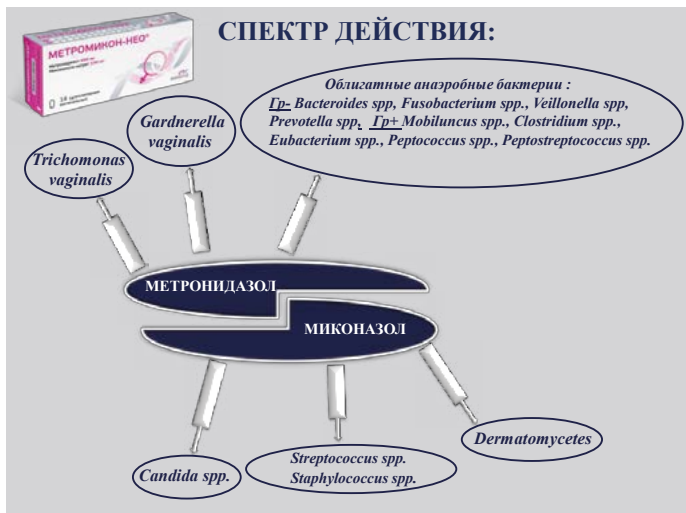
Для реабилитации после местной АБ влагалищной терапии и профилактики рецидива влагалищного дисбиоза создается кислая pH среда и восстанавливается рост лактобактерий (например, препарат **Лактожиналь**).

Немного больше хотелось бы остановиться на препаратах **Метромикон-Нео** и **Примафунгин**.

В состав препарата **Метромикон-Нео** входит метронидазол в дозировке 500 мг (золотой стандарт профилактики и лечения анаэробной инфекции) и миконазол 100 мг. Миконазол является достойным дополнением метронидазола, производным азола, позволяющим профилактировать развитие вагинального кандидоза при повышении pH влагалищного секрета. При интравагинальном применении миконазол активен в основном в отношении *Candida albicans*. Форма препарата в виде вагинальных суппозиторий обеспечивает низкую абсорбцию действующих веществ в системный кровоток. Таким образом, **Метромикон-Нео обладает крайне широким антибактериальным спектром действия** (Рис. 6).

В связи с широким спектром действия **Метромикон-Нео** имеет большой перечень показаний к применению (Рис. 7).

Схемы назначения **Метромикон-Нео** зависят от стадии и формы нарушений микробиоценоза влагалища (Рис. 8).



**Рис. 6.** Спектр действия препарата Метромикон-Нео



**Рис. 7.** Показания к применению препарата Метромикон-Нео



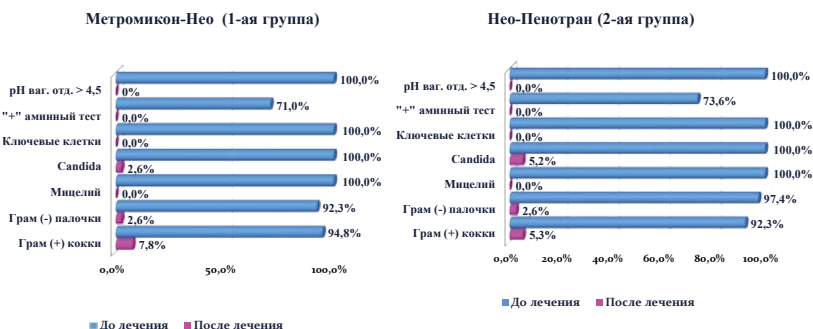
**Рис. 8.** Схемы назначения препарата Метромикон-Нео

Следует отметить, что в связи с тем, что препарат **Метромикон-Нео** по составу аналогичен ранее появившемуся на рынке препарату Нео-Пенотран, были проведены сравнительные рандомизированные исследования, которые показали полную идентичность этих препаратов по переносимости пациентами, а также по клиническим и лабораторным результатам. При этом цена на курс лечения препаратом **Метромикон-Нео** значительно ниже (Рис. 9).

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТОВ МЕТРОМИКОН-НЕО И НЕО-ПЕНОТРАН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАГИНИТОВ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ

В.Г. Фрипту 2007г. ГУМФ им.Н.Тестеминцану

#### МОНИТОРИНГ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАНИЙ



**Рис. 9.** Сравнительный анализ эффективности препарата Метромикон-Нео

То же следует сказать и о препарате **Примафунгин**, который рекомендуется сейчас для лечения вульво-вагинального кандидоза. Его действующим веществом также, как и у аналогичного импортного препарата является натамицин, имеющий ряд достоинств: отсутствие резистентности в клинической практике, отсутствие системного действия, т. к. практически не всасывается с поверхности слизистых оболочек, широкий спектр действия (*Candida albicans* и non-*albicans*), безопасность и высокая эффективность, а также – экономическая выгода препарата в сравнении с импортным аналогом.

Сравнительная оценка эффективности Примафунгина и Пимафуцина показала их идентичность.

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТОВ ПРИМАФУНГИН И ПИМАФУЦИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

В.Г. Фригту 2007г. ГУМФ им.Н.Тестемичану

#### МОНИТОРИНГ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАНИЙ



Рис. 10. Сравнительная эффективность препарата Примафунгин

**Мы накопили свой личный положительный опыт подготовки наших пациентов с влагалищным дисбиозом и вагинальным кандидозом к программам ВРТ с использованием препаратов Метромикон-Нео и Примафунгин. Необходимо также подчеркнуть, что оригинальная вспомогательная основа данных суппозиторийев Суппоцир АМ позволяет активным веществам равномерно распределиться по слизистой влагалища и тем самым повысить эффективность терапии и снизить вероятность рецидивов.**

В качестве зубиотика на втором этапе лечения влагалищного дисбиоза незаменимым является препарат трибиотик – **Лактожиналь**.

Препарат содержит 3 компонента: **уникальный штамм лактобацилл, пребиотик** – среду для роста и развития собственных лактобацилл, **молочную кислоту** – продукт жизнедеятельности лактобактерий. Назначается он вагинально в капсулах один раз в день в течение 14 дней, а затем его можно применять на всех сроках беременности и во время лактации.

#### Хронический эндоиометрит

Хронический эндоиометрит (ХЭ) – это клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом,



возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую пролиферацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки (9).

### **Диагностика хронического эндометрита (9):**

#### **УЗИ-критерии:**

- утолщение, повышенная эхогенность, неоднородность, неровный контур эндометрия;
- атрофия эндометрия (при длительном процессе или туберкулезе);
- наличие инородного тела (ВМК, части плода после аборта) газообразные пузырьки в полости матки;
- синехии в полости матки.

**Гистероскопические критерии:** трудности диагностики связаны с отсутствием типичных макроскопических признаков ХЭ, однако отмечается:

- неравномерная толщина эндометрия, полиповидные выросты;
- неравномерная окраска и гиперемия;
- точечные кровоизлияния и очаговая гипертрофия.

**Морфологические критерии** при диагностическом выскабливании слизистой оболочки матки на 5-7 д. ц.:

- воспалительные инфильтраты чаще из лимфоидных элементов вокруг желез и сосудов;
- наличие плазматических клеток;
- очаговый фиброз стромы;
- склеротические изменения спиральных артерий эндометрия.

Современные молекулярно-генетические исследования нашли маркер плазматических клеток во 2-ую фазу цикла – мРНК гена VEGFA (сосудисто-эндотелиального фактора роста). Кроме того, определено, что склероз и лимфоидная инфильтрация без выявления плазматических клеток на 5-7 дни цикла следует рассматривать как остаточные явления хронического эндомиометрита, не требующего лечебной подготовки к программе ЭКО (7).

По данным Сухих Г. Т., Шуршалиной А. В. (9) у женщин с бесплодием хронический эндометрит встречается в 12 – 68% случаев, достигая своего максимума при наличии трубно – перитонеального фактора бесплодия. У пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов частота хронического эндометрита возрастает до 60% и более.

По данным Лободы О. А. и соавт. (24) частота хронического эндометрита в группе пациенток, имеющих в анамнезе несостоявшуюся беременность в программе ЭКО + ПЭ, составляет 51,8%. Микробный пейзаж полости матки у пациенток, имеющих в анамнезе несостоявшуюся беременность в программе ЭКО + ПЭ на фоне хронического эндометрита преимущественно представлен ассоциациями условно-патогенных микроорганизмов и вирусов. При этом бактериальная обсемененность в группе пациенток, имеющих в анамнезе несостоявшуюся беременность в программе ЭКО + ПЭ и в группе сравнения составляет соответственно 5,6% и 1,5% в цервикальном канале ( $p=0,091$ ), тогда как в полости матки 48,6% и 16,4% ( $p<0,001$ ), что является статистически значимым.

Из числа пациенток с морфологически подтвержденным ХЭ у 76% при микробиологическом исследовании содержимого полости матки был выявлен возбудитель инфекционного процесса:

- E. faecalis - 20%;

- S.epidermidis - 28%;
- Staphylococcus spp. - 16%;
- U. urealyticum - 24%;
- ВПГ - 12%;
- ЦМВ - 8%;

в большинстве случаев наблюдались ассоциации микроорганизмов.

При **иммуногистохимическом исследовании** эндометрия пациенток с неудачами и ранними эмбрионическими потерями после ЭКО при ХЭ отмечено резкое снижение экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона с началом фазы секреции при нарушении соотношения между ними (24, 26).

**Программа прегравидарной подготовки пациенток, имеющих в анамнезе несостоявшуюся беременность в программе ЭКО и ПЭ на фоне хронического эндометрита (О. А. Лобода и соавт. 2012)**

### **1. Базовая терапия с учетом чувствительности к антибиотикам:**

#### **Схема №1:**

- доксициклин по 1 таблетке 2 раза в день в течение 7 дней;
- метронидазол по 1 таблетке 3 раза в сутки 7 дней;
- флуконазол 150 мг однократно.

#### **Схема №2:**

- ципрофлоксацин 1 таблетку 2 раза в день 7 дней;
- метронидазол по 1 таблетке 3 раза в сутки 7 дней;
- флуконазол 150 мг однократно.

#### **Схема №3:**

- аугментин 875/125 по 1 таблетке 2 раза в сутки 7 дней;
- флуконазол 150 мг однократно.

**Противовирусная терапия.** В качестве противовирусной и иммуномодулирующей терапии применяется:

- Панавир 0,04 – 5,0 внутривенно струйно 5 инъекций на курс;
- Свечи Панавир по 1 свече 1 раз в сутки вагинально 10 дней;
- Изопринозин 2 таблетки 2 раза в сутки 5 дней.

**При герпетической контаминации полости матки** назначается валацикловир 1 таблетка (500 мг) 2 раза в сутки 10 дней с последующей супрессивной терапией в течение минимум 3 месяцев (1 таблетка - 500 мг в день).

### **2. Физиотерапия**

Параллельно с антибактериальной, противовирусной терапией применяется электрофорез меди на низ живота, либо магнитотерапия в I фазу цикла с 5 по 15 день.

### **3. Выбор метода гормональной терапии**

(в зависимости от М-эхо и кровотока в сосудах эндометрия в постовуляторном периоде)

- Пациенткам, имеющим нормальную толщину эндометрия (более 8 мм) после овуляции и нормальный кровоток в сосудах эндометрия (Индекс резистентности (ИР) в базальных артериях не более 0,48, в спиральных артериях 0,38, ИР в аркуатных артериях 0,64, ИР в маточной артерии 0,8) при проведении доплерометрии на 20-22 день менструального цикла в качестве прегравидарной подготовки назначался **Утрожестан** 100 мг 2 раза в сутки с 16 по 25 день менструального цикла вагинально;

- У пациенток, со сниженной толщиной эндометрия (менее 6-8 мм) после овуляции, назначалась фазовая гормонотерапия препаратами: **Эстрожель** 1,5 мг (дивигель 0.1%-1.0 мг) до 3-5 раз в сутки с 1 по 15 день менструального цикла втирать или наносить на кожу над лоном и **Утрожестан** 100 мг 2 раза в сутки с 16 по 25 день менструального цикла вагинально;
- Пациенткам, имеющим сочетание снижения толщины эндометрия со снижением кровотока в сосудах эндометрия на фоне фазовой гормональной терапии (**Эстрожель** и **Утрожестан**), назначался курс **иглорефлексотерапии**, с подбором точек акупунктуры, направленных на улучшение кровотока в матке, а также комплекс метаболической терапии и препарат **Флебодиа** (600 мг 1 раз в день).

В качестве **иммуномодулирующей** терапии хорошо зарекомендовал себя препарат **Галавит** с комбинированным механизмом действия: иммуномодулирующим, противовоспалительным антиоксидантным и регенеративным. Препарат имеет широкий спектр применения в гинекологии (Рис. 11).

Галавит: показания в гинекологии

1. Инфекционно-воспалительные урогенитальные заболевания (острый и хронический сальпингоофорит, эндометрит, уретрит хламидийной и трихомонадной этиологии)
2. Гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза
3. Послеоперационная реабилитация больных с миомой матки
4. Осложнения послеоперационного периода у женщин репродуктивного возраста
5. Хронические рецидивирующие заболевания, вызванные вирусом герпеса
6. Заболевания, вызванные вирусом папилломы

\* Показания из инструкции



**Рис. 11.** Показания к применению препарата Галавит

При этом **Галавит** нормализует функциональное состояние макрофагов, регулирует синтез про- и противовоспалительных цитокинов, стимулирует бактерицидные свойства нейтрофилов, повышает цитотоксическую активность НК (натуральных киллеров), усиливает фагоцитоз, повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям.

**Галавит** выпускается во флаконах для внутримышечного введения и ректальных свечах по 100 мг.

Препарат **Галавит** применяют в виде ректальных свечей по правилу «**3 пятерки**». Курс 15 доз на один месяц. Первые 5 доз по 100 мг ежедневно, вторые 5 доз по 100 мг через день, третьи 5 доз по 100 мг – через 2 дня (Рис.12).

При повторяющихся потерях беременности после ЭКО, в т. ч. на фоне пролеченного хронического эндометрита и/или при синдроме респираторно-пластической недоста-

точности (4), как метод подготовки эндометрия у всех пациенток с их добровольного письменного согласия применяется рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста (**препарат Лейкостим**) в виде внутриматочной инстилляции. Данный способ улучшения имплантационных возможностей хорошо зарекомендовал себя как за рубежом, так и в Российской Федерации, но пока не получил широкого распространения (15, 32, 33, 34). 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 (14, 15, 32, 33, 34). Наш опыт показывает, что процедуры можно проводить мягким инсеминационным катетером за 24 часа до планируемого переноса эмбрионов. Объем инстиллируемой жидкости составляет 1 мл (300 мкг препарата). При наличии у пациенток гистологически подтвержденного хронического эндометрита с толщиной М-эхо не превышающей 4 мм на 21 день цикла по данным УЗИ-исследования, подготовку эндометрия рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором роста можно начинать за 2 месяца до планируемого переноса, и при этом проводится 3 инстилляции до стимуляции овуляции (интервалы между инстилляциями 1-2 дня) и 1-2 инстилляции перед ПЭ (23).



**Рис. 12.** Схема применения препарата Галавит

**Гормональные причины:** недостаточность лютеиновой фазы, гипоестрогения и др.

**Недостаточность лютеиновой фазы** в программах ЭКО и ПЭ может формироваться в связи со многими факторами, в том числе в связи:

- с пункцией фолликулов и удалением вместе с яйцеклетками и их содержимого вместе с определенным количеством стероидных гормонов и прежде всего, прогестерона;
- сменой триггера заключительного созревания ооцитов (вместо ХГЧ назначение АГ-РГ (учитывая короткий период полувыведения препарата, отмечается и короткий период воздействия на ооциты, эндометрий и все рецепторы ЛГ, что ведет к резкому снижению продукции прогестерона и эстрадиола);
- преждевременной лютеинизацией, обусловленной паразитарным пиком ЛГ и повышением еще до пункции фолликулов концентрации прогестерона более 4 нмоль/л. В первых двух случаях требуется гормональная поддержка посттрансферного пери-

ода. При преждевременной лютеинизации и фиксации резкого повышения концентрации прогестерона в день назначения триггера - возможно сегментировать цикл (13).

### Профилактика потерь беременности при гормональной недостаточности в посттрансферный период

С целью воздействия на эндокринные причины невынашивания все беременные после ЭКО получают гормональную поддержку. Решение вопроса о назначении определенных доз гормонов и длительности терапии определяется исходным гормональным профилем женщины, особенностями модулированного фолликулогенеза, количеством фолликулов, количеством желтых тел. Рекомендовано применение гестагенов и эстрогенов.

Назначение **ЭСТРОГЕНОВ** (когда, в какой дозе и как длительно) определяется состоянием гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы пациентки и выбранной программой ВРТ (рис.13).



Рис. 13. Назначение эстрогенов в программах ВРТ

У 85% женщин с невынашиванием беременности, в т. ч. после ЭКО обнаруживается неполноценная лютеиновая фаза.

Нарушение образования и функции желтого тела реализуется:

- снижением продукции прогестерона (децидуальные изменения в эндометрии находятся в прямой зависимости от уровня прогестерона);
- снижением количества и нарушением синтеза рецепторов к стероидным гормонам, что может привести к десинхронизации развития эндометрия.

Современные исследования показали взаимосвязь уровня стероидных гормонов, и в первую очередь: прогестерона, иммунных факторов и факторов гемостаза при их влиянии на процессы имплантации, поддержание и прерывание беременности.

**ГЕСТАГЕНЫ** назначают после введения овуляторной дозы ХГ, в посттрансферном периоде и во время беременности: **Утрожестан** по 600-800 мг в сутки (до 14 недель при отсутствии признаков угрозы прерывания); в группах риска – по 400 мг в сутки до

22-24 недель и по 200 мг до 34 недель.

**Утрожестан** является гестагеном №1 во всем мире для поддержки посттрансферного периода. И это не случайно.

**Утрожестан** - натуральный прогестерон, имеющий полностью идентичную формулу и метаболиты эндогенного прогестерона. Фармакологические свойства **Утрожестана** обусловлены не только действием самого прогестерона, но и физиологическими свойствами каждого из естественных метаболитов, которые имеют: седативный эффект, токолитический эффект, антиальдостероновое действие, антиандрогенное действие, положительное нейротропное действие, антиатерогенный эффект. Влияние метаболитов незаменимо у женщин с гиперандрогенией, нарушениями углеводного обмена, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, гиперхолестеринемией, с патологией ЖКТ (вагинальная форма).

Результаты последних исследований показали, что **Утрожестан** имеет выраженное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие как на ранних, так и на поздних сроках беременности. Безопасность использования **Утрожестана**, подтвержденная многоцентровыми исследованиями, позволяют с эффектом применять **Утрожестан** во всех триместрах беременности. Обнадеживает новая информация (пока еще в стадии гипотезы) о возможной роли **Утрожестана** и его метаболита аллопрегнанолона в профилактике поражений ЦНС новорожденных и аутизма.

### **Избыточная масса тела как причина потерь беременности после ЭКО**

В период реализации репродуктивной функции неблагоприятен прогноз по самопроизвольному прерыванию беременности при ожирении. При алиментарном ожирении (чаще универсальном, «грушевидном») в 6,1 раза чаще отмечаются нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще – первичное бесплодие. Имеется прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью овариальных нарушений, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы и снижающейся кратностью беременностей при алиментарном ожирении.

Особый вид ожирения (абдоминальное) является одним из проявлений **метаболического синдрома** (с гиперинсулинемией, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью и другими симптомами), возникающий чаще всего после репродуктивных стрессов. Доказанным фактом является утверждение, что метаболические нарушения могут приводить к патологическим отклонениям в системе гемостаза и проблемному течению беременности на любом сроке. Все это касается и беременности после ЭКО. Высокий индекс массы тела (ИМТ) у пациенток ассоциирован с большей частотой выкидышей, чем при ИМТ = 25 кг/м<sup>2</sup>. Высокий ИМТ сопряжен с гиперинсулинемией, что само по себе является независимым фактором риска потери беременности как при естественном зачатии, так и после лечения бесплодия методами ВРТ (35). Механизм невынашивания связан со снижением экспрессии эндометрием факторов, которые принимают непосредственное участие в имплантации. При высоком ИМТ имеется дисбаланс стероидных гормонов и цитокинов. Влияет на ангиогенез и секреторную трансформацию эндометрия и гормон лептин, вырабатываемый жировой тканью. Установлено, что у абортусов от женщин с высоким ИМТ значительно больше анеуплоидий, чем от женщин с нормальным ИМТ (3, 35, 36).

### **Профилактика потерь беременности у женщин с высоким ИМТ**

- гипокалорийная диета (до 2000 ккал в день) для снижения массы тела на 5-10%;
- повышение физической нагрузки;
- при инсулинорезистентности – метформин до 2000 мг в день;
- назначение препаратов для лечения ожирения.

По механизму действия препараты для лечения ожирения можно разделить на три группы:

1. **снижающие потребление пищи (аноректики):** теронак, минифаж, сибутрамин, прозак, изолипан, тримекс;
2. **увеличивающие расход энергии (термогенные симпатомиметики):** эфедрин, кофеин, сибутрамин;
3. **уменьшающие всасывание жиров:** орлистат.

При этом именно сибутрамин оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса — поступление и расход энергии и способствует важнейшему аспекту терапии ожирения — изменению пищевого поведения. Основные клинические эффекты сибутрамина являются следствием селективного ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели нейрональных клеток. В первую очередь, сибутрамин позволяет быстрее почувствовать насыщение, что приводит к уменьшению количества пищи, в среднем на 20%, а также продлевает чувство сытости, в результате дольше не хочется есть. Это крайне важно, поскольку уменьшается потребность в еде, облегчается адаптация к здоровому питанию без ущерба для качества жизни, достигается приверженность к лечению. В нашей стране зарегистрировано и рекомендовано к применению лекарственное средство отечественного производства: **Редуксин®** – комбинированный препарат, содержащий сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ). Назначают Редуксин (сибутрамин) по 10-15 мг в день. В настоящее время на российском рынке появился новый комбинированный препарат – **Редуксин® Мет**, содержащий в одной упаковке капсулы сибутрамина (10 или 15 мг) с целлюлозой микрокристаллической и таблетки метформина (850 мг) крайне необходимый для пациенток с метаболическим синдромом и высоким ИМТ. Такая нефиксированная комбинация позволяет, с одной стороны, индивидуально титровать дозу метформина для достижения оптимальных показателей гликемии. С другой стороны, сочетание двух лекарственных средств в одной упаковке делает терапию удобной как для врача, так и для пациента.

Комбинация **редуксина** и **метформина** в одной упаковке помогает реализовать репродуктивную функцию и улучшить углеводный обмен у женщин с бесплодием на фоне ожирения, уменьшить потери беременности при ее возникновении (37).

Все лечение проводится в течение от 3 до 12 месяцев до программы ВРТ и значительно улучшает их результативность, в случае проходимости маточных труб при снижении массы тела и уменьшении инсулинорезистентности беременность нередко возникает самостоятельно и донашивается до срочных родов.

### **Заключение**

Как мы убедились, разбирая все возможные причины потерь беременности после ЭКО, наблюдение за вынашиванием беременности у таких пациенток требует серьезных знаний, умений и ответственности. Если выполнять все, что необходимо, то наш опыт показывает: можно почти на 40% увеличить количество беременностей после ЭКО, которые преодолевают самый сложный барьер – эмбриональный.

### Список сокращений:

«Take baby home» – показатель живорождения после ЭКО (истинный показатель эффективности программ ЭКО)  
DHEAS – дегидроэпиандростендиол  
LAK-клетки – лимфоцит активированные киллеры  
LIF-лейкемия – ингибирующий фактор  
NK – натуральные киллеры (клетки)  
NKCD 68 – БГЛ (большие гранулярные лейкоциты) – натуральные киллеры  
TGF-b – трансформирующий фактор роста-бетта  
ThI – ответ – иммунный ответ с использованием Т-хелперов I типа  
ThII – ответ – иммунный ответ с использованием Т-хелперов II типа  
АГ II класса HLA – антигены 2-ого класса системы гистосовместимости  
АТ – антитела  
АФА – антифосфолипидные АТ  
АФС – антифосфолипидный синдром  
БВ – бактериальный вагиноз  
ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза  
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии  
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор  
ГТ – гонадотропины  
ДО – донорство ооцитов  
ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10 – регуляторные (противовоспалительные) цитокины  
ИЛ-6, TNF, ИФН – провоспалительные цитокины  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КТР – копчиково-теменной размер  
ЛГ – лютеинизирующий гормон  
НМГ – низкомолекулярные гепарины  
ОТ ПЦР – ПЦР с обратной транскрипцией  
ПГД – преимплантационная генетическая диагностика  
ПИБФ – прогестерон – индуцированный блокирующий фактор  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ПЭ – перенос эмбрионов  
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников  
СД 68 – макрофаги  
СД 8 – иммунокомпетентные клетки (лимфоциты) – Т – супрессоры  
ССО – стимуляция суперовуляции  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХГЧ – хорионический гонадотропин человеческий  
ХЭ – хронический эндометрит  
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение



### Список литературы

- 1 Вспомогательные репродуктивные технологии/ под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузмичева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 592 с.
- 2 Ранние сроки беременности (изд. 2-е, испр. и доп.)/ под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: Status Praesens, 2009. – 480 с.
- 3 Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности/ В.М. Сидельникова. – М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.
- 4 Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС/ В.Е. Радзинский [и др.] – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 48 с.
- 5 Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей/ В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 536 с.
- 6 Агаджанова Л.М. Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека/ Л.М. Агаджанова. – Проблемы репродукции: научно-практический журнал, 2004. – №3. – С. 6-11.
- 7 Таболова В.К. Клиническое и молекулярно-генетическое обоснование подготовки эндометрия при хроническом эндометрите в программах вспомогательных репродуктивных технологий/ В.К. Таболова. – М.: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2016.
- 8 Маслова М.А. Подготовка пациенток с бесплодием к программе экстракорпорального оплодотворения с учетом молекулярно-генетических маркеров в эндометрии/ Маслова М.А. – М.: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2016.
- 9 Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: руководство/ Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 64 с.
- 10 Сеидова Л.А. Подготовка и проведение программы экстракорпорального оплодотворения у женщин с повторными неудачами имплантации на основании неинвазивной оценки рецептивности эндометрия/ Л.А. Сеидова. – М.: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2016.
- 11 Мартазанова Б.А. Влияние замены триггера овуляции на эффективность лечения бесплодия у пациенток с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения/ Б.А. Мартазанова. – М.: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2016.
- 12 Краснопольская К.В. Клинические аспекты бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий. Руководство/ К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 376 с.
- 13 Митюрин Е.В. Влияние повышенной концентрации прогестерона в день введения триггера овуляции на исходы циклов ЭКО в протоколах с агонистами ГТ-РГ/ Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Э.Р. Дурина. – М.: Акушерство и гинекология, 2014. – №6.
- 14 Бурлеев В.А. Состояние молекулярного имплантационного окна: роль в исходах ЭКО (обзор литературы)/ В.А. Бурлеев [и др.] – Проблемы репродукции: научно-практический журнал, 2009. – №6. – С. 24-27.
- 15 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.
- 16 Адомян Л.В. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения)/ Л.В. Адомян [и др.]. – М., 2016. – Рекомендовано информ. письмом МЗ РФ №15-4/10/2-3482 от 07.06 2016.
- 17 The American Heritage Medical Dictionary. Houghton Mifflin Harcourt Publishing Company, 2007.
- 18 <http://vestnik.mednet.ru/content/vie/367/30/lang.ru>
- 19 Бакотина И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью/ И.В. Бакотина. – М.: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2005. – 26 с.

- 20 Макацария А.Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода/ А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина. – М.: Триада-Х, 2008. – 80с.
- 21 Пилипенко М.А. Значение тромбофилии в формировании ранних эмбрионических потерь при проведении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов/ М.А. Пилипенко. – Омск: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2009. – 22 с.
- 22 Рудакова Е.Б. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии/ Е.Б. Рудакова [и др.]. – Медицинский совет: научно-практический журнал, 2015. – №9 «Мать и дитя». – С. 84-90.
- 23 Замаховская Л.Ю. Факторы риска и профилактики ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения/ Л. Ю. Замаховская, Е.Б. Рудакова, О.Б. Трубникова. / Медицинский совет: научно-практический журнал, 2016. – №12 «Мать и дитя» – С. 88-94.
- 24 Рудакова Е.Б. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ ЭКО/ Е.Б. Рудакова, О.А. Лобода. – Лечащий врач: научно-практический журнал, 2012. – №6. – С. 22-24.
- 25 Macklon et al. ESHRE, 2013. Oral 098.
- 26 Рудакова Е.Б. Патология гемостаза и хронический эндомиометрит как причина неудач и эмбрионических потерь при экстракорпоральном оплодотворении/ Е.Б. Рудакова [и др.] – Вестник Уральской медицинской академической науки, 2008. – №2 (20). – С. 59-60.
- 27 Рудакова Е.Б. Бактериальный вагиноз в аспекте вспомогательных репродуктивных технологий/ Е.Б. Рудакова, Т.В. Стрижова, Л.Ю. Замаховская. – Лечащий врач: научно-практический журнал, 2014. – №33. – С. 11-15.
- 28 Кира Е.Ф. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы)/ Е.Ф. Кира, З.С. Муслимова. – СПб: Акушерство и гинекология, 2001. – №3. – С. 5-12.
- 29 Кремлева Е.А. Роль эпителиально-бактериальных взаимодействий в ассоциативном симбиозе репродуктивного тракта женщин/ Е.А. Кремлева. – Оренбург: Автореф. дисс. док. мед. наук, 2013. – 28 с.
- 30 Ralph S.G., Rutherford A.J., Wilson J.D. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study//Br. Med. J. 1999. Vol. 319, №24. P. 220-223.
- 31 Di Giulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J. et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. Edited by Jeffrey I. Gordon, Washington University school of Medicine in St. Louis, MO, and approved July 17, 2015 (received for review February 11, 2015).
- 32 Чернуха Г.Е. Роль факторов роста в функции репродуктивной системы/ Г.Е. Чернуха, В.Л. Сметник. – Проблемы репродукции: научно-практический журнал, 1996. – №2 – С. 8-13.
- 33 Потин В.В. Современные представления о роли факторов роста в системе внутритканевых регуляторов репродукции/ В.В. Потин, О.А. Воробьева. – Проблемы эндокринологии, 1993. – №4 (39). – С. 58-62.
- 34 Kunicki M. 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.
- 35 Craig L.B., Ke R.W., Kutteh W.H. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 487-490.
- 36 Landres I.V., Milki A.A., Lathi R.B. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Human Reproduction.* 2010; 25: 1123-1126.
- 37 Григорян О.Р. Ожирение и репродуктивная функция/ О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева. – Акушерство и гинекология, 2015. – №9. – С. 2-5.
- 38 Swidsinski A., Mendling W. et al. Adherent Biofilms in Bacterial Vaginosis//*Obstet Gynecol.* 2005; 106 (5): 1016-1023.

# МЕТРОМИКОН-НЕО®

- МЕТРОНИДАЗОЛ 500 мг
- МИКОНАЗОЛА НИТРАТ 100 мг

## 1+1=3

- ПРОТИВОМИКРОБНОЕ
- ПРОТИВОПРОТОЗОЙНОЕ
- ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ



### Широкий спектр действия:

простейшие – *Trichomonas vaginalis*,  
факультативный анаэроб – *Gardnerella vaginalis*, облигатные анаэробные бактерии:  
*Gr- Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Veillonella spp., Prevotella spp., Gr+ Mobiluncus spp., Clostridium spp., Eubacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.*,  
анаэробные бактерии: *Gr+ Streptococcus spp., Staphylococcus spp.*, грибы рода *Candida*



### Профилактика кандидозной суперинфекции



### Равномерно распределяется по поверхности слизистой оболочки



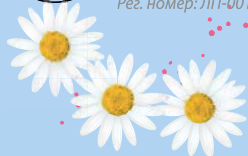
### Доступен по цене



### «Умная» упаковка



Рег. номер: ЛП-001676 от 28.04.2012



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

# ПРИМАФУНГИН®

Натамицин 100 мг

*Лечение без риска и сомнений!*

- ♥ Сохраняет влагалищный биоценоз
- ♥ Обладает высокой активностью по отношению к грибам рода *Candida albicans* и *non-albicans*
- ♥ Разрешен к применению на всех сроках беременности и в период лактации
- ♥ Резистентность к препарату практически не развивается, что обуславливает его высокую эффективность при длительном и повторном применении
- ♥ «Умная» упаковка



Рег. номер: ЛП-000411 от 28.02.2011

