

ПАПЫШЕВА ЕЛЕНА ИГОРЕВНА

**ЗНАЧИМОСТЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
И ПЕРЕНОСА ОДНОГО ЭМБРИОНА
В УЛУЧШЕНИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Коноплянников Александр Георгиевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Краснопольская Ксения Владиславовна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, отделение репродуктологии, руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Серебренникова Клара Георгиевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской академии наук», научный руководитель по акушерству и гинекологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» 2020 года в 14:00 на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно регистрируется около 2 миллионов новых бесплодных супружеских пар, и их число неуклонно растет, что является общей проблемой во всем мире (Протопопова Н.В. и соавт., 2018; Esteves S.C. et al., 2019; Simoroulou M. et al., 2019). Эффективным методом лечения бесплодия считаются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в первую очередь, экстракорпоральное оплодотворение [ЭКО] (Краснопольская К.В. и соавт., 2015; Серебренникова К.Г. и соавт., 2017; Боярский К.Ю., 2018; González-Ortega C. et al., 2019; Truong T.T., Gardner D.K., 2020).

Показатель эффективности ЭКО на сегодняшний день достигает до 30-40% (Шумовская В.В. и соавт., 2018; Lisovskaya T.V. et al., 2017; Artini P.G. et al., 2018). Врачи разных стран считают важнейшей задачей дальнейшего увеличения частоты наступления беременности (ЧНБ) после ВРТ (Соболева В.В. и соавт., 2018; Савельева Г.М., 2019; Zhong Y. et al., 2019). В связи с вышеперечисленным, актуальным является вопрос проведения прегравидарной подготовки (ПП) эндометрия перед переносом эмбрионов при безуспешных попытках предыдущих ЭКО с целью повышения рецептивности эндометрия (РЭ). Однако в научных работах чаще представлены общие схемы подготовки к ПЭ с целью коррекции РЭ и нарушений маточного кровообращения (НМК) при ряде заболеваний с различным патогенезом, объединенных под термином «тонкий эндометрий», без детализации терапии для того или иного вида патологии.

Помимо рецептивности эндометрия на успех ЭКО оказывает влияние количество перенесенных эмбрионов. Во всем мире на протяжении ряда лет отмечается устойчивая тенденция к снижению числа перенесенных эмбрионов из-за наступления многоплодной беременности и ассоциирующихся с ней осложнений. Подобной стратегии, направленной на снижение количества переносимых эмбрионов, сегодня придерживается ряд стран Европы, Северной и Латинской Америки, Японии (Freeman M.R. et al., 2019; Levi-Setti P.E. et al., 2019; Monteleone P.A. et al., 2019). В то же время, многие авторы до сих пор уверены, что частота наступления беременности выше при переносе двух эмбриона, по сравнению с переносом одного эмбриона (Lee A.M. et al., 2016; Berkhout R.P. et al., 2017). Следовательно, единой точки зрения в данном вопросе тоже нет.

Степень разработанности темы

Известно, что у 2/3 обследованных неэффективность ЭКО обусловлена низкой восприимчивостью (рецептивностью) эндометрия, повышение которой является ключом к успешной имплантации бластоцисты, увеличению частоты наступления беременности и снижению перинатальных осложнений (Крутова В.А. и соавт., 2017; Манухин И.Б. и соавт., 2018; Медведева В.В., Мальгина Г.Б., 2018; Тихомиров А.Л., 2019; Smith M.B., Paulson R.J. 2019).

В современной литературе имеется немало работ, направленных на повышение эффективности ЭКО (Краснопольская К.В. и соавт., 2015; Серебренникова К.Г. и соавт., 2017; Трифонова Н.С., и соавт., 2017; Zhai J. et al., 2019). Многие исследования посвящены прегравидарной подготовке, но, как правило, указанные в них рекомендации носят общий характер и не имеют индивидуальной направленности (Шалина Р.И. и соавт., 2015; Денисова М.В. и соавт., 2017; Лысенко О.В., Рождественская Т.А., 2017; Щербакова Л.Н. и соавт., 2018). Сегодня изучается значимость ПП в группах риска, а также у женщин, не страдающих бесплодием (Савельева Г.М. и соавт., 2012; Савельева Г.М. и соавт., 2017). Исследования по изучению значимости ПП в повышении эффективности ЭКО у пациенток, имевших в анамнезе безуспешные попытки применения ВРТ, в настоящее время практически отсутствуют.

Долгое время в практике существовало мнение об улучшении результатов ЭКО при переносе нескольких эмбрионов (Edwards R.G., Steptoe P.C., 1983). Позже было установлено, что перенос нескольких эмбрионов приводит к повышению частоты наступления многоплодия, которое, в свою очередь, сопровождается рядом весьма неблагоприятных осложнений (Сичинава Л.Г., 2014; Трифонова Н.С. и соавт., 2017; Спиридонов Д.С., 2019).

Рядом авторов (Моисеева И.В. и соавт., 2018; Савельева Г.М., 2019) был предложен перенос одного эмбриона и доказано, что частота наступления беременности (ЧНБ) при этом не снижается. Исследования по оценки значимости переноса одного эмбриона продолжаются, и анализ результатов таких работ следует считать весьма актуальным. В связи с вышесказанным, нами была сформулирована цель настоящего исследования.

Цель исследования: улучшение перинатальных исходов после экстракорпорального оплодотворения за счет применения персонифицированной прегравидарной подготовки и переноса одного эмбриона.

Задачи исследования:

1. Проанализировать клинико-анамнестические данные пациенток с бесплодием и неэффективностью ЭКО в анамнезе для выявления ведущих факторов, предрасполагающих к нарушению рецептивности эндометрия.
2. На основании ультразвуковых и доплерометрических характеристик оценить состояние эндометрия в период предполагаемого «окна имплантации» у больных с бесплодием и неэффективностью ЭКО в анамнезе.
3. Определить прогностически благоприятные факторы эффективности ЭКО.
4. Разработать персонафицированный подход к назначению прегравидарной подготовки в зависимости от выявленных эндокринных и гинекологических заболеваний, а также патологии системы гемостаза.
5. Определить эффективность прегравидарной подготовки на основании частоты наступления беременности, числа ранних репродуктивных потерь, количества преждевременных родов и перинатальных исходов.
6. Провести сравнительный анализ перинатальных исходов при переносе одного и двух эмбрионов.

Научная новизна

В оценке рецептивности эндометрия перед ПЭ показана необходимость определения толщины эндометрия по данным УЗИ в комплексе с изучением состояния кровотока в маточных, аркуатных и радиальных артериях.

Доказана корреляция между доплерометрическими параметрами кровотока в маточных, аркуатных, радиальных артериях и толщиной эндометрия по данным УЗИ.

Сформулирован персонафицированный подход к проведению прегравидарной подготовки (ПП). Благодаря применению разработанной ПП у половины больных (51,7%) с длительным бесплодием и несколькими неудачными попытками ЭКО в анамнезе наступила беременность, у трети (36,7%) – произошли роды.

Научно обоснована целесообразность криоконсервации эмбрионов в терапии бесплодия методом ЭКО и ПЭ.

Доказана целесообразность переноса одного эмбриона с целью профилактики многоплодия и, как следствие, преждевременных, в том числе сверхранних, родов и других осложнений беременности, связанных с плацентарной недостаточностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены ультразвуковые (толщина эндометрия более 8-9 мм), доплерометрические (индекс резистентности в базальных артериях менее 0,5) и гемостазиологические (уровень Д-димера менее 1,5 мкг/мл, тромбин-антитромбина [ТАТ] – менее $5,8 \times 10^6$ г/л) критерии, прогностически благоприятные для наступления беременности.

На основании УЗ и доплерометрических критериев разработаны и патогенетически обоснованы персонифицированные схемы прегравидарной подготовки в зависимости от имеющихся эндокринной, иммунной и гинекологической патологий. Определены показания и условия подготовки к программам ЭКО и ПЭ у пациенток с нарушениями процессов имплантации, конкретизирован объем поэтапной прегравидарной подготовки к методам ВРТ.

Показана значимость персонифицированной адекватной прегравидарной подготовки, включающей витрификацию эмбрионов, в предотвращении возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), уменьшении количества ранних и поздних репродуктивных потерь.

Доказано, что перенос одного эмбриона улучшает перинатальные исходы после ВРТ, так как одноплодная беременность в 4,3 раза реже заканчивалась преждевременными родами, чем многоплодная (14,3% и 60,9%, соответственно).

Методология и методы исследования

Выполнено проспективное наблюдение 62 больных с бесплодием и неэффективностью ЭКО в анамнезе, а также 138 пациенток, которым в программе ЭКО перенесены 1 или 2 эмбриона. Проведен ретроспективный анализ историй болезни и родов 60 пациенток с бесплодием, имеющих в анамнезе безуспешные попытки ЭКО.

В работе были использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования. Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациенток с длительным бесплодием, имеющимися эндокринными и гинекологическими заболеваниями, патологией системы гемостаза, а также неудачными попытками ЭКО в анамнезе отмечаются нарушения рецептивности

эндометрия за счет снижения толщины эндометрия и/или изменений маточного кровотока.

2. С целью выявления нарушений рецептивности эндометрия у больных с бесплодием и неудачными попытками ЭКО в анамнезе необходимо проведение УЗИ и доплерометрии для определения, наряду с толщиной эндометрия, параметров кровотока в маточных, аркуатных и радиальных артериях.

3. Выявление нарушений маточного кровотока различной степени выраженности и наличия тонкого эндометрия у больных с бесплодием и неудачными попытками ЭКО в анамнезе является показанием к назначению персонифицированной ПП в зависимости от имеющихся эндокринных и гинекологических заболеваний, а также патологии системы гемостаза.

4. Перенос одного эмбриона, по сравнению с переносом двух эмбрионов, позволяет достоверно снизить частоту угрозы прерывания беременности в 2,2 раза (с 53,8% до 24,1%), возникновения анемии – в 2 раза (с 42,3% до 20,7%), преэклампсии – в 2 раза (с 34,6% до 17,2%), истмико-цервикальной недостаточности – в 2,2 раза (с 23,1% до 10,3%), задержки развития плода – в 3,3 раза (с 23,1% до 6,9%). Также перенос одного эмбриона улучшает перинатальные исходы после ВРТ, в том числе, снижает частоту преждевременных родов в 4,3 раза (с 60,9% до 14,3%), повышает срок гестации на момент родоразрешения ($38,9 \pm 1,4$ и $34,6 \pm 4,8$ недели), улучшает показатели массы ($3427,3 \pm 441,6$ г и $2593,2 \pm 402,2$ г) и роста ($51,89 \pm 2,29$ см и $47,61 \pm 3,11$ см) новорожденных.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается оптимальным количеством пациенток, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация результатов

Основные результаты работы доложены и обсуждены на XI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (8–11 сентября 2018 г., Сочи).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического

факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и сотрудников гинекологических отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) города Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол № 4 от 11 ноября 2019 года).

Личное участие автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке цели и задач. Автор изучил отечественные и зарубежные источники литературы по теме исследования.

Диссертант лично осуществлял набор клинического материала, сбор анамнестических данных, клиническое обследование, разработку схем прегравидарной подготовки, подготовку больных к ЭКО, а также ведение беременности и родов у наблюдаемых. Автором выполнен ретроспективный анализ историй болезни и родов больных с бесплодием и неэффективностью ЭКО в анамнезе.

Автор самостоятельно провел систематизацию полученных результатов, их статистическую обработку, сформулировал научные положения, выводы и практические рекомендации. Диссертант лично участвовал в подготовке к публикации печатных работ по теме научной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», Клинического госпиталя MD GROUP (группа компаний «Мать и Дитя»), Клинического госпиталя «Лапино» (ООО «ХАВЕН», группа компаний «Мать и Дитя»).

Результаты диссертационной работы используются в материалах для обучения студентов, интернов, ординаторов, аспирантов, курсантов ФУВ на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы в изданиях, рекомендованных ВАК Министерством образования и науки РФ.

Объем и структура и диссертации

Диссертация изложена на 190 страницах печатного текста и состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 96 отечественных и 172 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 30 рисунками.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена за период 2016-2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, академик РАН М.А. Курцер), расположенной на базе ГУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» (ЦПСИР) Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач – к.м.н. О.А. Латышкевич) и Перинатального медицинского центра (ЗАО «МД ПРОЕКТ 2000», группа компаний «Мать и Дитя») [главный врач – Т.О. Нормантович].

Исследование проводилось в двух направлениях: 1. Определение значимости прегравидарной подготовки в повышении эффективности ЭКО (I группа). 2. Выявление целесообразности переноса одного эмбриона с целью снижения количества осложнений беременности и улучшения перинатальных исходов (II группа).

Для разделения направлений анализа по оценке эффективности ПП и целесообразности переноса 1 эмбриона выборка в группы проводилась по следующему принципу: для I группы отбирались женщины, у которых в анамнезе были две и более неудачные попытки ЭКО; во II группу набраны пациентки, которым после ПП (включающей витрификацию эмбрионов) перенесены 1 или 2

эмбриона. В зависимости от цели проводимого исследования 237 обследованных были условно разделены на 2 группы.

I группу составили 122 пациентки моложе 37 лет с двумя и более неудачными попытками ЭКО в анамнезе (2-3 попытки – у 87, 4-5 – у 26, 6 и более – у 9), которые были разделены на две подгруппы:

подгруппа А – 60 обследованных, которым проводилась ПП, включая витрификацию эмбрионов (проспективное исследование, выполненное в период 2016-2018 гг.);

подгруппа Б – 62 пациентки, которым в полость матки перенесли нативные эмбрионы в стимулированном цикле, без проведения адекватной прегравидарной подготовки; выборка пациенток выполнена в период 2007-2009 гг., когда назначение ПП не носило системного характера или выполнялось не в полной мере (ретроспективное исследование на основе изучения данных историй болезни и родов).

II группу сформировали 138 обследованных:

подгруппа В – 70 наблюдаемых, которым перенесен 1 эмбрион;

подгруппа Г – 68 пациенток, которым перенесены 2 эмбриона.

Учитывая то, что 23 пациенток включены и в I, и во II группы, так как их истории были проанализированы с различными целями, общее количество наблюдений I (n=122) и II (n=138) групп превышает истинное и составляет 260. Однако фактически анализу подвергнуты 237 историй болезни и родов.

Критериями включения в I группу были: длительный анамнез бесплодия (2 года и более); две и более неудачные попытки ЭКО в прошлом; возраст менее 37 лет; согласие на участие в криопротоколе и проведение прегравидарной подготовки.

Критерии включения во II группу: возраст менее 37 лет; согласие на участие в криопротоколе и проведение прегравидарной подготовки; наступление одноплодной беременности после переноса одного эмбриона, дихориальной диамниотической двойни (ДДД) – после переноса двух эмбрионов.

Критерии исключения из исследования: поздний репродуктивный возраст (старше 37 лет); мужской фактор бесплодия и выполнение интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ); наличие противопоказаний к вынашиванию беременности; иммунологические факторы бесплодия; самопроизвольная редукция одного эмбриона после переноса двух эмбрионов.

Обследование 237 пациенток в программах ВРТ состояло из сбора анамнеза по схеме, рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для больных с бесплодием, а также первичного осмотра и гинекологического обследования. Рутинное обследование перед программой ЭКО выполняли согласно приказу №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Ультразвуковое исследование органов малого таза выполнено всем 237 обследованным по стандартной методике перед началом стимуляции (на 2-3 и 5-7 дни менструального цикла), в программе ЭКО в период стимуляции суперовуляции, а также до переноса эмбрионов в полость матки. Пациенткам подгрупп А, В и Г, которым назначена ПП, до ее начала выполнено дополнительное УЗИ. Допплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях и их мелких ветвях проводилось всем 237 обследованным в середине секреторной фазы (на 7-8 день после овуляции) и перед ПЭ (на 17-23 день менструального цикла) при трансвагинальном сканировании. У 237 пациенток на 5-7 день менструального цикла, предшествующего стимуляции суперовуляции, проводили оценку гормонального статуса.

Для установления диагноза тромбофилии всем 237 обследованным проведено молекулярно-генетическое определение точечных мутаций. Всем (237) проведено исследование системы гемостаза, а также комплексная оценка инфекционного статуса при помощи бактериоскопического и бактериологического исследования материала, полученного из влагалища и цервикального канала, а также идентификация возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, в отделяемом канала шейки матки и эндометрия методом ПЦР. У 109 и 237 (46%) обследованных с трубно-перитонеальным фактором (ТПФ) бесплодия (n=84) и аденомиозом (n=25) проведена пайпель-биопсия эндометрия на 10-15-й день менструального цикла с целью гистологической верификации хронического эндометрита.

У 81 из 237 (34,2%) обследуемых для уточнения состояния эндометрия и исключения внутриматочной патологии выполнена гистероскопия на оборудовании фирмы «Karl Storz» (Германия) с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой матки и последующим гистологическим исследованием соскобов из цервикального канала и полости матки.

У всех (237) выполнено ЭКО. Перенос эмбрионов в полость матки производился в амбулаторных условиях на 3 или 5 день культивирования. У 175

пациенток подгрупп А, В и Г после проведения ПП перенесены размороженные эмбрионы. У 62 пациенток подгруппы Б, которым ПП выполнялась не в полном объеме, в полость матки перенесены нативные эмбрионы. У 118 из 237 (49,8%) обследованных перенесен 1 эмбрион, у 119 (50,2%) – 2 эмбриона.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью определения значимости прегравидарной подготовки в повышении эффективности ЭКО и улучшении перинатальных исходов в I группу включены 122 пациентки моложе 37 лет с двумя и более неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Нами были отмечены достоверные различия по частоте наступления беременности (ЧНБ) среди пациенток различных возрастов. Так, установлено, что возраст забеременевших в ходе нашего исследования пациенток ($31,21 \pm 3,04$ лет) был достоверно меньше, чем больных, у которых ЭКО оказалось неэффективным ($32,34 \pm 3,01$ лет) при $p < 0,05$. Следовательно, более молодой возраст (менее 32 лет) является прогностически благоприятным фактором наступления беременности, что подтверждено в работах других авторов (Рабаданова А.К. и соавт., 2017; Касьянова Г.В., 2019).

Детальное изучение данных анамнеза позволило нам установить, что у большинства (87 из 122) обследованных с неэффективным ЭКО в прошлом имел место длительный анамнез бесплодия (более 5 лет), 2-3 неудачные попытки ЭКО отмечены у 87 из 122 (71,3%) пациенток, 4-5 – у 26 (21,3%), 6 и более – у 9 (7,4%). Этот факт подтверждает необходимость детального обследования таких больных с целью выявления причин бесплодия и целесообразность назначения у них адекватной ПП, что согласуется с данными других исследователей (Трифорова Н.С. и соавт., 2017; Соболева В.В. и соавт., 2018). Также мы обратили внимание на высокую частоту неблагоприятных исходов предыдущих беременностей (замершая, эктопическая беременность, невынашивание беременности [НБ]) – у 85 из 122 пациенток I группы (69,9%), что учитывалось нами при выборе метода лечения бесплодия и разработке схем назначения персонифицированной ПП.

Комплексное обследование, проведенное в нашей клинике, было направлено на оценку клинических данных пациенток с бесплодием для выявления ведущих факторов, предрасполагающих к нарушению рецептивности эндометрия и неэффективности ЭКО. Для оценки состояния здоровья 60 (из 122) наблюдаемых (подгруппа А группы I) с бесплодием и неэффективностью ЭКО в анамнезе нами оценены результаты комплексного обследования для выбора метода терапии. Также ретроспективно изучены истории болезни и родов 62 (из 122) пациенток с бесплодием и неэффективностью ЭКО в анамнезе, обследованных в 2007-2009 гг.

(подгруппа Б группы I). Было установлено, что у 39 из 122 (32%) больных I группы ведущим был трубно-перитонеальный фактор бесплодия, у 46 (37,7%) – маточный, у 32 (26,2%) – эндокринный, у 5 (4,1%) – диагностирована наследственная тромбофилия.

После верификации диагноза и установления причин бесплодия всем пациенткам I группы проведено лечение основного заболевания:

1. У 56 из 122 (45,9%) пациенток I группы (27 – из подгруппы А, 29 – из Б) с различными факторами бесплодия и выявленным инфекционным агентом осуществлялась антибактериальная и/или противовирусная терапия с последующим восстановлением естественной микрофлоры и нормализацией микробиоценоза влагалища. У 20 из 56 обследованных идентифицировано несколько возбудителей.

2. У 46 из 122 (37,7%) обследуемых (24 – из подгруппы А, 22 – из подгруппы Б) с диагностированной внутриматочной патологией (субмукозной миомой матки, аденомиозом, патологией эндометрия, синехиями) проведено хирургическое лечение и/или назначена гормональная терапия.

3. У 32 из 122 (26,2%) пациенток (18 – из подгруппы А, 14 – из подгруппы Б) с эндокринной патологией (гипотиреоз, синдром поликистозных яичников [СПКЯ], гиперпролактинемия, надпочечниковая гиперандрогения) проводилась коррекция гормональных нарушений.

Проведенная терапия позволила нормализовать содержание гормонов у больных с эндокринными нарушениями перед программой ЭКО. После выполненного лечения по данным контрольного УЗИ матки субмукозных узлов не выявлено ни у одной из обследованных. Эффективность лечения аденомиоза отмечена у 8 из 15 (53,3%) пациенток в виде уменьшения зон диффузной неоднородности миометрия, что сопровождалось снижением выраженности клинических проявлений. При УЗ-сканировании на 5-7 день менструального цикла у всех (122) М-эхо было однородным тонким. Утолщения эндометрия не выявлено ни в одном из наблюдений. У пациенток I группы с выявленным инфекционным агентом после лечения при ПЦР-типировании патологической микрофлоры не обнаружено.

Как показало проведенное нами обследование, у всех 122 обследованных (подгрупп А и Б) с неэффективностью ЭКО в анамнезе вне зависимости от причины бесплодия выявлены нарушения рецептивности эндометрия и снижение интенсивности васкуляризации матки. С целью улучшения РЭ и гемодинамики матки, а также уточнения путей повышения эффективности ЭКО, помимо лечения

основного заболевания, 60 пациенткам подгруппы А назначена персонифицированная прегравидарная подготовка. У 62 пациенток подгруппы Б, истории болезни и родов которых проанализированы ретроспективно, подготовка проводилась в 2007-2009 гг. бессистемно и не в полном объеме.

Длительность проводимой ПП у 60 пациенткам подгруппы А была индивидуальна и определялась сроками, необходимыми для устранения причины бесплодия и НБ (от 1 до 4 месяцев). После окончания ПП осуществлялся контроль лабораторных, УЗ и доплерометрических изменений, а также выполнялся перенос размороженных эмбрионов в полость матки. Количество замороженных эмбрионов у 60 обследованных подгруппы А (ПП в полном объеме), в среднем, составляло $6,8 \pm 4,2$ шт. (всего заморожено 278 эмбрионов), размороженных – $3,2 \pm 1,5$ (всего разморожено 193); перенесенных – $1,7 \pm 0,3$ (всего перенесено 95). Выживаемость эмбрионов после разморозки составила 69,4% (193 из 278). У 62 обследованных подгруппы Б (неадекватная ПП) число перенесенных эмбрионов, в среднем, составило $1,8 \pm 0,4$ шт.

Нами разработан индивидуальный подход к назначению ПП и далее изложено научное обоснование каждого вида терапии в зависимости от выявленных факторов бесплодия и НМК (эндокринного, маточного, инфекционно-воспалительного и реологического) у 60 пациенток подгруппы А.

Как показало выполненное нами исследование, рецептивность эндометрия и процессы имплантации нарушались при хроническом эндометрите. В нашем исследовании по данным гистологического исследования биоптатов эндометрия после пайпель-биопсии, выполненной на 10-15-й день менструального цикла у 48 из 54 (88,9%) пациенток I группы с трубно-перитонеальным фактором бесплодия ($n=39$) и аденомиозом ($n=15$), обнаружены признаки ХЭ: плазматические клетки и склероз стромального слоя эндометрия – у 48 из 54 (88,9%), лимфоидная инфильтрация стромы – у 45 (83,3%), очаговая гипертрофия базального слоя эндометрия – у 35 (64,8%). Имеющиеся при ХЭ персистирующие повреждения эндометрия, приводящие к нарушению нормальной циклической трансформации и РЭ, создающие условия для бесплодия и невынашивания, можно устранить благодаря назначению ПП. Об этом свидетельствуют наши наблюдения ($n=25$) больных с хроническим эндометритом подгруппы А, которым назначена ПП в полном объеме (у 23 пациенток подгруппы Б с диагностированным по данным УЗИ хроническим эндометритом адекватная ПП не проводилась).

В комплекс ПП у 25 больных подгруппы А с гистологически верифицированным хроническим эндометритом (в том числе, у 8 больных с

аденомиозом и у 2 – с синехиями) был включен рекомбинантный интерферон-2 α человека, так как в предыдущих исследованиях доказана его роль в нормализации местного иммунитета и увеличении толщины эндометрия (Лысенко О.В., Рождественская Т.А., 2017).

Дополнительно пациенткам с ХЭ нами выполнялась физиотерапия (лазеро- и магнитотерапия), так как рядом авторов подтверждена ее роль в восстановлении рецепции к эстрогенам и функциональной активности иммунокомпетентных клеток, а также в улучшении гемодинамики матки за счет неоангиогенеза (Волкова Е.Ю., 2014). Кроме того, больным с ХЭ нами назначались антиагрегантные препараты, нормализующие гемодинамику матки, и заместительная гормональная терапия. Как известно, эстрадиол позволяет увеличить толщину эндометрия, нормализовать эндометриальную микроциркуляцию и повысить чувствительность рецепторов к эстрогенам путем регуляции экспрессии ряда факторов и генов, ассоциированных с РЭ (Zhong Y. et al., 2019); дидрогестерон помогает восстановить функцию эндометрия и создать оптимальные условия для инвазии цитотрофобласта (Серебренникова К.Г. и соавт. 2017).

Через 3-4 месяца применения ПП при пайпель-биопсии эндометрия, выполненной на 10-15-й день менструального цикла, у 10 из 25 (40%) обследованных подгруппы А с гистологически верифицированным ХЭ эндометрий соответствовал фазе пролиферации, что свидетельствовало об эффективности проведенной терапии. У остальных 15 (60%) обследованных подгруппы А, несмотря на выполненную адекватную ПП, сохранялись признаки хронического эндометрита в виде слабовыраженной диффузной лимфомакрофагальной инфильтрации эндометрия без плазматических клеток, очагового перигландулярного и периваскулярного склероза. Стоит отметить, что у 23 (из 48) пациенток подгруппы Б с диагностированным по данным УЗИ хроническим эндометритом, которым адекватная ПП не проводилась, перед ПЭ сохранялись все признаки заболевания.

Основной точкой приложения прегравидарной подготовки является так называемая толщина эндометрия, определяемая по данным УЗИ. Адекватная структура и толщина эндометрия в период «окна имплантации» считается одним из основных требований для успешного наступления беременности в программах ВРТ. Однако прогностическое значение толщины эндометрия, а также ее пороговое значение, определяющее эффективность имплантации, до сих пор

являются спорным вопросом (Багдасарян Л.А., Корнеева И.Е., 2018; Манухин И.Б. и соавт., 2018; Liu K.E. et al., 2018).

Нами толщина эндометрия оценена непосредственно перед ПЭ. Было подтверждено мнение большинства клиницистов о наличии корреляции между значением этого показателя и эффективностью ЭКО. Проведенный сравнительный анализ данных УЗИ у 122 пациенток продемонстрировал, что забеременевшие имели достоверно более толстый эндометрий ($10,79 \pm 2,21$ мм), по сравнению больными, у которых ЭКО оказалось неэффективным ($8,16 \pm 1,64$ мм) при $p < 0,05$, что подтверждало целесообразность определения толщины эндометрия перед ЭКО. Увеличить толщину эндометрия (с $7,13 \pm 1,42$ до $10,66 \pm 2,28$ мм при $p < 0,05$) у пациенток подгруппы А нам удалось благодаря назначению адекватной ПП, направленной на нормализацию РЭ.

Как показало проведенное нами исследование, помимо толщины эндометрия, важной составляющей наступления беременности является адекватная гемодинамика матки. В ходе выполненной работы при эндокринных заболеваниях, внутриматочной патологии и тромбофилиях были обнаружены нарушения гемодинамики сосудов матки. Так, при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) нами обнаружено уменьшение интенсивности васкуляризации: снижение маточной перфузии – у каждой десятой больной (у 7 из 71) с трубно-перитонеальным фактором (ТПФ) бесплодия и эндокринными заболеваниями; уменьшение субэндометриальной перфузии отмечено у 18 из 76 (23,7%) пациенток с ТПФ, эндокринными заболеваниями и тромбофилией; снижение эндометриальной перфузии – у 64 из 122 (52,5%) больных с бесплодием. Оценка кровотока в главных маточных артериях у 10 из 122 (8,2%) бесплодных пациенток позволила обнаружить выраженные одно- или двусторонние изменения в виде ретроградного раннего диастолического кровотока и/или отсутствия конечного диастолического кровотока в одной из маточных артерий. Легкие нарушения гемодинамики (ПИ = 2,4-2,8) обнаружены нами у четверти (30 из 122) пациенток с бесплодием, умеренные (ПИ = 2,9-3,3) – у каждой десятой (12 из 122). Нарушения маточного кровообращения (НМК) при бесплодии были обусловлены эндотелиальной дисфункцией и изменением соотношения эстрогеновых и андрогеновых рецепторов (Макацария А.Д. и соавт., 2013; Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю. и соавт., 2013).

В связи выявленными нарушениями васкуляризации у 42 из 60 (70%) обследованных подгруппы А с маточным (24) и эндокринным (18) факторами бесплодия, кроме основного (гормонального, хирургического и пр.), проводилось

лечение, направленное на улучшение свертываемости крови, включающее ангиопротекторы, а также применялись антиоксиданты, устраняющие проявления эндотелиальной дисфункции. У 14 из 60 (23,3%) пациенток подгруппы А с тромбофилиями для улучшения свертываемости крови, дополнительно к ангиопротекторам, антиагрегантам и антиоксидантам, назначались низкомолекулярные гепарины (НМГ), либо проводилась гирудотерапия (по 10 дней в течение 2-3 месяцев).

Известно, что НМГ являются непрямыми ингибиторами тромбина. Противотромботический эффект НМГ осуществляется через анти-Ха-активность, взаимодействие с гепарин-кофактором II, ингибицию прокоагулянтного действия лейкоцитов, активацию фибринолиза, модуляцию сосудистого эндотелия (Макацария А.Д. и соавт., 2013). Сегодня широко обсуждается механизм влияния НМГ на процесс плацентации, однако он остается мало изученным. На самых ранних этапах имплантации НМГ оказывают антиапоптотический эффект на клетки трофобласта (Bailly J. et al., 2019). Гирудотерапия, по данным ряда авторов (Швелидзе Е.В. и соавт., 2010), способствует быстрой коррекции гиперкоагуляционных нарушений гемостаза, в том числе, снижению гиперфибриногенемии и тромбинемии, а также повышению активности антитромбина III и фибринолиза.

Нами подтверждено, что ПП, включающая антиагреганты, антикоагулянты и гирудотерапию, у больных с тромбофилиями, маточным и эндокринным факторами бесплодия позволила улучшить гемодинамику в крупных и мелких сосудах, в том числе, снизить значения индекса резистентности (ИР) в маточных артериях (МА) – в 1,14 раза ($0,84 \pm 0,07$ до $0,74 \pm 0,06$); в радиальных артериях (РА) – в 1,22 раза (с $0,66 \pm 0,09$ до $0,54 \pm 0,06$); базальных артериях (БА) – в 1,18 раза (с $0,60 \pm 0,1$ до $0,51 \pm 0,07$); в спиральных артериях (СА) – в 1,23 (с $0,48 \pm 0,09$ до $0,39 \pm 0,06$) при $p < 0,05$. У пациенток с максимальными НМК удалось снизить значения ИР в МА – в 1,14 раза (с $0,87 \pm 0,02$ до $0,76 \pm 0,01$); в БА – в 1,17 раза (с $0,62 \pm 0,01$ до $0,53 \pm 0,02$); в СА – в 1,22 (с $0,50 \pm 0,02$ до $0,41 \pm 0,01$). Сравнительный анализ ДМ показателей у 122 обследованных I группы продемонстрировал, что забеременевшие имели достоверно более низкие значения ИР в БА ($0,48 \pm 0,04$), по сравнению с пациентками, у которых ЭКО оказалось неэффективным ($0,54 \pm 0,02$) при $p < 0,05$.

При сканировании терминальных ветвей МА обнаружена взаимосвязь между толщиной эндометрия и параметрами кровотока в более мелких ветвях: БА ($r = -0,87$) и СА ($r = -0,84$). Нами установлено, что при толщине эндометрия более 8-9

мм уровень эндометриальной и субэндометриальной перфузии был в пределах нормы. При нарушенной внутриматочной гемодинамике на уровне терминальных ветвей сосудистого дерева матки величина М-эхо снижалась. Следовательно, у больных с бесплодием и неэффективностью ЭКО в анамнезе важно оценивать гемодинамику не только в крупных (маточных и радиальных), но и мелких артериях (базальных и спиральных).

Благодаря назначению антитромботической терапии у 14 больных подгруппы А с тромбофилиями удалось снизить уровень ТАТ с $8,48 \pm 1,87$ (до начала ПП) до $5,35 \pm 1,45 \times 10^6$ г/л (перед переносом эмбрионов), Д-димера – с $2,07 \pm 1,9$ до $0,8 \pm 0,2$ мкг/мл, соответственно при $p \leq 0,05$, что не могло не отразиться на процессе имплантации и эффективности ЭКО. Нами доказано, что уровень молекулярных маркеров тромбофилии (Д-димера и ТАТ) был достоверно ниже у пациенток с эффективным ЭКО ($1,1 \pm 0,8$ мкг/мл и $5,27 \pm 1,01 \times 10^6$ г/л), чем у больных с неудачным ВРТ ($2,12 \pm 0,92$ мкг/мл и $6,47 \pm 1,27 \times 10^6$ г/л) при $p < 0,05$, что подтверждало целесообразность применения ПП при нарушениях гемостаза.

У всех 60 пациенток подгруппы А в комплекс ПП была включена терапия пероральным гестагеном дидрогестероном по 10 мг 2 раза в день во вторую фазу менструального цикла (10 дней) с целью восстановления функции эндометрия и создания оптимальных условий для инвазии цитотрофобласта (Connell M.T. et al., 2015), что имело ожидаемый результат: ПП повысила уровень прогестерона крови у больных с бесплодием с $28,5 \pm 15,1$ нм/л (до начала ПП) до $47,2 \pm 15,1$ нм/л (после окончания ПП), подтверждая целесообразность назначения ПП.

Результатом применения адекватной персонифицированной ПП стало повышение показателя частоты наступления беременности (ЧНБ). После проведения прегравидарной подготовки (подгруппа А) беременность наступила у 51,7% (31 из 60) пациенток, что считали удовлетворительным результатом. У обследованным подгруппы Б, которым ПП выполнялась не в полном объеме, беременность диагностирована реже – у 32,3% (20 из 62) при $p < 0,05$. О положительном влиянии прегравидарной подготовки на эффективность ЭКО и показатели ЧНБ сообщали многие авторы (Шалина Р.И. и соавт., 2015; Мелкозерова О.А. и соавт., 2018; Щербакова Л.Н. и соавт., 2018).

Анализ проведенного исследования позволил прийти к заключению, что прогностически благоприятными факторами наступления беременности были: молодой возраст пациенток (менее 32 лет), высокое содержание в крови антимюллерова гормона [АМГ] (более 2,5 нг/мл), толщина эндометрия более 8-9 мм, нормальная свертываемость крови (уровень Д-димера менее 1,5 мкг/мл, ТАТ

– менее $5,8 \times 10^6$ г/л) и адекватный кровоток в ветвях маточной артерии (ИР в БА менее 0,5), что согласуется с данными литературы (Подзолкова Н.М. и соавт., 2017; Трифонова Н.С. и соавт., 2017; Касьянова Г.В., 2019).

Учитывая тот факт, что в подгруппе А (ПП в полном объеме) и Б (неадекватная ПП) было перенесено $1,7 \pm 0,3$ и $1,8 \pm 0,4$ шт. эмбрионов, соответственно, у 30 (из 51) пациенток I группы возникла многоплодная беременность: у 18 (58,1%) – из подгруппы А, у 12 (60%) – из подгруппы Б. Различия между подгруппами по частоте возникновения многоплодия оказались недостоверными (при $p > 0,05$), что позволило нам провести сравнительный анализ течения беременности в этих подгруппах.

Одним из основных компонентов адекватной прегравидарной подготовки у всех 60 пациенток подгруппы А была витрификация эмбрионов, что мы считали весьма обоснованным. В ходе проведенного исследования мы пришли к заключению, подтверждающему мнение ряда авторов (Моисеева И.В. и соавт., 2018; Савельева Г.М., 2019; Peng Z., Liu N., 2019; Grin L. et al., 2019), что витрификация повышает выживаемость эмбрионов и эффективность ЭКО, а также снижает риск возникновения ряда осложнений.

Известно, что при назначении стимуляторов овуляции, широко применяемых в программе ЭКО, нарушается функция желтого тела, возникает синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), снижается уровень прогестерона, уменьшается толщина эндометрия, диссинхронизируется процесс созревания желез и стромы (Al-Obaidi M.T. et al., 2019; Berkkanoglu M. et al., 2019). Нам удалось снизить вероятность развития перечисленных осложнений благодаря применению криопротocolов, отложенному переносу эмбрионов и проведению в этот период прегравидарной подготовки.

Доказана значимость ПП, включающей витрификацию эмбрионов, в предотвращении возникновения СГЯ (у пациенток с ПП [подгруппа А] – 0%, без адекватной ПП [подгруппа Б] – 20%), а также в уменьшении количества ранних репродуктивных потерь. В ходе проведенного нами исследования в I триместре репродуктивные потери отмечены у 14 из 51 (27,5%) обследованных: самопроизвольный выкидыш произошел у 10 (из 14) пациенток, замершая беременность – у 3, внематочная – у 1. Нами доказана значимость прегравидарной подготовки в снижении ранних репродуктивных потерь: их количество у обследованных, получавших адекватную ПП, было достоверно ниже (у 7 из 31 [22,5%]), чем без нее (у 7 из 20 [35%]), что мы связываем с повышением

рецептивности эндометрия и улучшением гемодинамики матки благодаря назначению терапии.

Также подтверждена значимость персонифицированной ПП в уменьшении количества поздних репродуктивных потерь: 8,3% (адекватная ПП) и 15,4% (ПП не в полном объеме), соответственно (при $p < 0,05$). Положительное влияние ПП на число репродуктивных потерь описано в работах других авторов (Левиашвили М.М., 2012; Сеидова Л.А., 2018). В то же время, нами было установлено, что частота ранних и поздних репродуктивных потерь была больше при многоплодии (32,3% и 14,3%), чем при одноплодной беременности (20% и 6,3%) при $p \leq 0,05$, что подтверждено другими исследователями (Сичинава Л.Г., 2014; Трифонова Н.С. и соавт., 2017; Zegers-Hochschild F. et al., 2019).

В целесообразности проведения адекватной персонифицированной ПП мы убедились, выполнив анализ перинатальных исходов. Роды состоялись у 71% (22 из 31) забеременевших в результате ЭКО из подгруппы А (проводилась ПП); и у 55% (11 из 20) – из подгруппы Б (без адекватной ПП) при $p \leq 0,05$. Двойни родились у 17 из 33 (51,5%) пациенток: 10 (45,5%) – из подгруппы А, 7 (63,6%) – из подгруппы Б.

Число преждевременных родов было достоверно меньше в подгруппе А, где проводилась ПП в полном объеме (у 4 из 22 [18,2%]), чем в подгруппе Б, без таковой (у 4 из 11 [36,4%]) при $p < 0,05$. Очень ранние преждевременные роды (до 28 недели гестации) произошли у 1 пациентки подгруппы Б (неадекватная ПП) с двойней. Большинство (7 из 9) преждевременных родов произошли при многоплодной беременности. Срок гестации на момент родоразрешения оказался выше среди обследованных, которым назначена адекватная ПП ($36,8 \pm 0,2$ недель), чем без нее ($34,5 \pm 0,9$) при $p = 0,026$, что мы связываем с нормализацией гемодинамики матки благодаря назначению ПП.

Всего у 33 обследованных I группы после ЭКО родилось 50 детей: 32 – в подгруппе А, 18 – в подгруппе Б. Показатель «take home baby» на пациентку составил 27,1% (33 из 122) и был достоверно больше после назначения адекватной ПП (36,7% [22 из 60]), чем без нее (17,7% [11 из 62]) при $p < 0,05$. Повышения частоты родов после использования прегравидарной подготовки отмечали многие клиницисты (Шалина Р.И. и соавт., 2015; Ларина Е.Б. и соавт., 2017; Л.Н. Щербакова и соавт., 2018).

Одним из важных факторов, влияющих на успех ЭКО, является количество перенесенных эмбрионов. В первые годы применения ЭКО для достижения удовлетворительных результатов одновременно переносилось до 3-4 эмбрионов

(Edwards R.G., Steptoe P.C., 1983). Позже было установлено, что перенос нескольких эмбрионов приводит к повышению частоты наступления многоплодной беременности и ассоциирующихся с ней осложнений: недонашивания беременности, преждевременных и сверххранних родов, а также рождения детей с экстремально низкой массой тела, для которых исход родов может быть неблагоприятным (Сичинава Л.Г., 2014; Шалина Р.И. и соавт., 2018; Савельева Г.М., 2019).

За последние несколько десятилетий благодаря широкому использованию криопротоколов появилась возможность снизить число перенесенных эмбрионов (Моисеева И.В. и соавт., 2018; Bosdou J.K. et al., 2019). Подобной стратегии, направленной на уменьшение количества переносимых эмбрионов, сегодня придерживается ряд стран Европы, Северной и Латинской Америки, Японии (Freeman M.R. et al., 2019).

В последние годы в мире все чаще переносятся 1 (SET) или 2 (DET) эмбриона (Berkhout R.P. et al., 2017). Многие авторы до сих пор уверены, что ЧНБ и показатель живорождения выше при переносе двух эмбрионов, по сравнению с переносом одного эмбриона (Lee A.M. et al., 2016; Berkhout R.P. et al., 2017). Нами получены противоположные данные. В ходе проведенного исследования было доказано, что количество перенесенных эмбрионов не влияло на показатель частоты наступления беременности (50% и 52,9%, соответственно, при $p > 0,05$). Наше мнение подтверждается результатами других работ, не выявивших достоверных различий в ЧНБ при переносе 1 и 2 эмбрионов: 55,9% и 51,9%, соответственно, при $p > 0,05$ (Моисеева И.В. и соавт., 2018); 46,6% и 45,9%, соответственно, при $p = 0,898$ (Monteleone P.A. et al., 2018).

В первой части нашего исследования была подтверждена целесообразность проведения персонифицированной ПП, включающей витрификацию эмбрионов, у больных с бесплодием перед проведением ЭКО. В связи с чем, адекватная ПП выполнена всем пациентам II группы, у которых оценивались перинатальные исходы в зависимости от количества перенесенных эмбрионов (1 или 2).

Сегодня доказано, что витрификация повышает выживаемость эмбрионов и эффективность ЭКО, однако метод не позволяет снизить частоту наступления многоплодия при переносе одного эмбриона, так как бластоциста может делиться (Савельева Г.М., 2019; Peng Z., Liu N., 2019). По статистике ЦПСИР при переносе одного эмбриона в 1,0% наблюдений возникает многоплодная беременность (Сичинава Л.Г., 2014; Савельева Г.М., 2019). В нашем исследовании при переносе

одного эмбриона (у 118 пациенток) двойня возникла у 1 (1%) беременной I группы.

Нами подтверждено влияние числа перенесенных эмбрионов на течение беременности. Было установлено, что перенос одного эмбриона снижал частоту угрозы прерывания беременности (до 37,1%), начавшегося выкидыша в I триместре (до 20%), ранних и поздних репродуктивных потерь (до 17,1% и 3,4%), по сравнению с переносом 2-х эмбрионов (61,1%, 36,1%, 27,8%, 11,5%, соответственно). Также перенос одного эмбриона позволил достоверно снизить частоту угрозы прерывания беременности во II и III триместрах в 2,2 раза (с 53,8% до 24,1%), возникновения анемии – в 2 раза (с 42,3% до 20,7%); преэклампсии – в 2 раза (с 34,6% до 17,2%); ИЦН – в 2,2 раза (с 23,1% до 10,3%); ЗРП – в 3,3 раза (с 23,1% до 6,9%). Уменьшение риска развития различных осложнений одноплодной беременности, а также ее самопроизвольного прерывания отметили в своих исследованиях большинство авторов (Сичинава Л.Г., 2014; Савельева Г.М., 2019).

В нашем исследовании частота родов была выше (80%) среди пациенток с одноплодной беременностью, которым перенесен 1 эмбрион (подгруппа В), чем при двойнях из подгруппы Г (63,9%), из-за бóльшего числа репродуктивных потерь при многоплодии. Особенно важным считаем тот факт, что при одноплодной беременности частота ПР была ниже (у 4 из 28 [14,3%]), чем при многоплодии (у 13 из 23 [56,2%]). Ранние ПР (до 31 недели) отмечены только при двойнях (подгруппа Г) – у 1 из 23 (4,4%). Высокую частоту преждевременных родов (27,4-88,7%) при индуцированной многоплодной беременности единогласно отмечали как отечественные (Сичинава Л.Г., 2014; Савельева Г.М., 2019), так и зарубежные авторы (Zegers-Hochschild F. et al., 2019).

Неблагоприятный исход родов при многоплодии после ЭКО в значительной мере определялся наличием различных осложнений, в первую очередь, плацентарной недостаточности, а также недонашиванием беременности и рождением детей с экстремально низкой массой тела (Сичинава Л.Г., 2014; Шалина Р.И. и соавт., 2018; Савельева Г.М., 2019), что подтверждает целесообразность переноса одного эмбриона при проведении ЭКО.

В последние годы в ЦПСИР проводится работа по внедрению результатов проведенного исследования, и в программах ЭКО все чаще предпочтение отдается переносу одного эмбриона. В результате частота многоплодия после ЭКО в ЦПСИР за период с 2011 по 2018 гг. снизилась с 31% до 15,2% (рис. 1) [Савельева Г.М., 2019].

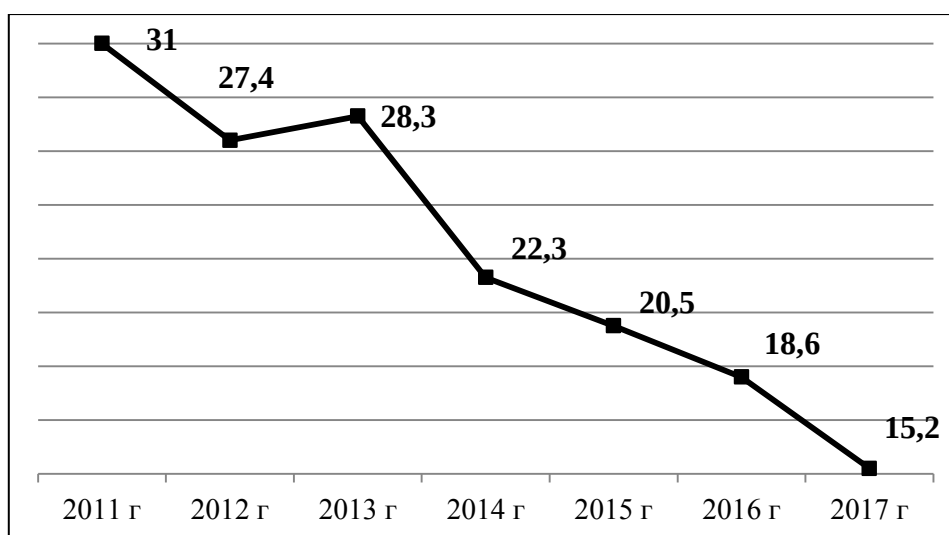


Рис. 1 – Частота многоплодия после ЭКО по данным ЦПСИР (%)

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование дает основу для дальнейшей разработки методов, улучшающих перинатальные исходы после экстракорпорального оплодотворения за счет применения персонифицированной прегравидарной подготовки и переноса одного эмбриона. Считаем целесообразным продолжить клинические наблюдения с переносом одного эмбриона для предоставления доказательной базы в Минздрав РФ с целью возможного пересмотра приказа № 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» с ограничением числа переносимых в полость матки эмбрионов до одного.

ВЫВОДЫ

1. Ведущими факторами, снижающими рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием и неэффективностью ЭКО, являются: маточный (27%), инфекционно-воспалительный (23,8%), эндокринный (14,8%), реологический (4,1%) и смешанный (30,3%).

2. У 45% пациенток с бесплодием и неэффективностью ЭКО в анамнезе в период предполагаемого «окна имплантации» выявлен тонкий эндометрий, толщина которого варьировала в интервале 3,2-5 мм ($4,15 \pm 0,12$ мм). При доплерометрии у 31,7% этих пациенток имели место нарушения кровотока и максимальные значения ИР в маточных артериях ($0,87 \pm 0,02$); у 33,3% – в БА ($0,62 \pm 0,01$); у 40% – в СА ($0,50 \pm 0,02$).

3. Прогностически благоприятными для наступления беременности в

программах ЭКО являются молодой возраст пациенток (менее 32 лет), высокое содержание в крови антимюллера гормона (более 2,5 нг/мл), толщина эндометрия 8-9 мм и более, нормальная свертываемость крови (уровень Д-димера менее 1,5 мкг/мл, ТАТ – менее $5,8 \times 10^6$ г/л) и адекватный кровоток в ветвях маточной артерии (индекс резистентности в базальных артериях менее 0,5).

4. Персонализированный подход к назначению адекватной ПП у пациенток с бесплодием и неэффективностью ЭКО зависит от сопутствующей патологии.

5. Проведение адекватной ПП в полном объеме у пациенток с тонким эндометрием (менее 5 мм) позволило увеличить его толщину в 1,5-2 раза; снизить ИР в МА – в 1,14 раза; в БА – в 1,18 раза; в СА – в 1,23; у пациенток с максимальными НМК снизить значения ИР в МА – в 1,14 раза; в БА – в 1,17 раза; в СА – в 1,22 раза. Проведение ПП в полном объеме позволило повысить частоту наступления беременности в 1,6 раза и показатель «take home baby» – в 2 раза.

6. Количество перенесенных эмбрионов не влияло на эффективность ЭКО, составляя 50% (1 эмбрион) и 52,9% (2 эмбриона) при $p > 0,05$. При переносе одного эмбриона в 99% наблюдениях развилась одноплодная беременность, при которой 85,7% пациенток родили в срок, что было в 2,2 раза больше, чем при переносе 2-х эмбрионов (39,1%). Частота родов была выше при одноплодной беременности (80%), чем при двойнях (63,9%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с бесплодием и неэффективностью ЭКО в анамнезе для снижения риска прерывания беременности необходимо обследование в целях выявления основных факторов, снижающих рецептивность эндометрия и вызывающих НМК: эндокринного, маточного, инфекционно-воспалительного и реологического.

2. При проведении ЭКО у пациенток с бесплодием моложе 37 лет без сниженного овариального резерва для уменьшения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников целесообразно использовать криопротоколы и витрификацию эмбрионов, позволяющие отложить перенос эмбриона (ПЭ) до следующего менструального цикла более благоприятного для имплантации эмбриона.

3. У всех пациенток с бесплодием и неэффективностью ЭКО, помимо

лечения основного заболевания, перед переносом эмбриона необходимо назначение прегравидарной подготовки в зависимости выявленной патологии, включающей: метформин (при синдроме поликистозных яичников и инсулинорезистентности); заместительную гормональную, антиагрегантную, иммуномодулирующую и физиотерапию (при хроническом эндометрите); ангиопротекторы, антиагреганты и антиоксиданты (у пациенток с маточным и эндокринным факторами бесплодия и НБ); антикоагулянты или гирудотерапия (при мультигенных формах тромбофилии и отягощенном акушерском анамнезе).

4. Всем пациенткам моложе 37 лет с целью улучшения перинатальных исходов целесообразен перенос одного эмбриона.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Папышева, Е.И. Проблема многоплодной беременности при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий / Е.И. Папышева, Е.Я. Караганова, Л.Е. Бреусенко // **Акушерство и гинекология.** – 2019. – № 5. – С. 137-143.

2. Папышева, Е.И. Значимость прегравидарной подготовки в повышении эффективности ЭКО / Е.И. Папышева, А.Г. Коноплянников, Е.Я. Караганова // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2019. – Т.19. – №5. – С. 29-37.

3. Папышева, Е.И. Прегравидарная подготовка у больных бесплодием и неэффективностью экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / Г.М. Савельева, А.Г. Коноплянников, Е.В. Гергерт, Е.И. Папышева, Мартынова Н.Г. // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2019. – Т.19. – №5. – С. 43-51.