

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

*На правах рукописи*

**ЮГИНА АННА АЛЕКСАНДРОВНА**

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ  
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ ДОНОРСТВА ООЦИТОВ

14.01.01- акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Пенжоян Г.А.

Краснодар - 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ИЗУЧЕНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕСТАЦИИ У ЖЕНЩИН С ДОНОРСТВОМ ООЦИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Общая характеристика вопроса вспомогательных репродуктивных технологий в мире.....	12
1.2. Современные представления о рисках потери в I-III триместрах беременности .....	21
1.3. Возможности интегральной оценки регуляторно-адаптивных возможностей организма на основании пробы сердечно-дыхательного синхронизма.....	26
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1. Дизайн и методология исследования.....	29
2.1.1. Ведение беременности.....	33
2.1.2. Ультразвуковое исследование .....	34
2.1.3. Оценка регуляторно-адаптивного статуса беременной .....	35
2.1.4. Статистический метод анализа данных .....	38
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	39
3.1. Предпосылки для нарушения репродуктивной функции, потребовавшей ЭКО .....	48
3.2. Особенности течения беременности .....	50
3.2.1 II триместр беременности.....	55
3.2.2. III триместр беременности. ....	58
3.3. Особенности интегральной оценки регуляторно-адаптивных возможностей организма (результаты проведения пробы сердечно- дыхательного синхронизма).....	61
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	68
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска .....	72
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом.....	72
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска .....	73
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом.....	73
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска .....	74
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом.....	75
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска .....	87
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом.....	87

ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	107
Список литературы .....	108

# **ВВЕДЕНИЕ**

## **Актуальность темы исследования**

Современное акушерство и гинекология основывается на реализации обеспечения репродуктивного здоровья нации, поддержания и восстановления фертильности. Установлен порядок оказания медицинской помощи для ведения беременности, родов и послеродового периода. Однако до настоящего время остаётся крайне востребованными вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), для которых так же регламентированы возможности медицинских мероприятий.

От первого экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которое было применено у человека в 1976, и первого рождения ребенка после ЭКО в 1978 году [P.C. Steptoe, R.G. Edwards, 1976; P.C. Steptoe, R.G. Edwards, 1978] прошло немногим более 40 лет. Современные методы ВРТ имеют в своём арсенале возможность использовать донорские программы (донорство ооцитов, сперматозоидов, суррогатное материнство). Однако до настоящего времени у женщин после донорства ооцитов не решены и остаются актуальными следующие аспекты: 1) ранняя диагностика нарушений функционального состояния маточно-эмбрионально/плодово-хориального/плацентарного кровотока; 2) интегральная оценка адаптационно-регуляторных возможностей организма; 3) прогнозирование и доклиническая диагностика нарушений гестации в I-III триместрах, на основании клинических, ультразвуковых и функциональных методов (пробы сердечно-дыхательного синхронизма).

## **Степень разработанности темы исследования**

В Российской Федерации утверждены нормативно-правовые документы, регламентирующие внедрение и применение ВРТ:

Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»;

Приказ Минздравсоцразвития России №1689н от 28.12.2011г. «Об утверждении порядка направления граждан Российской Федерации для оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации, с применением специализированной информационной системы»;

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 107н от 30 августа 2012 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению";

Приказ Министерства здравоохранения РФ № 556н от 30.10.2012 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ»;

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 июня 2015 г. № 332н «О внесении изменений в порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничения к их применению, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107н».

В клинической практике при ведении беременности применяются Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н.

21 сентября 2015 года Министерством здравоохранения Российской Федерации направлены клинические рекомендации (протокол лечения) «Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников»

16 мая 2016 приняты Федеральные клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения (протокол лечения)».

Тем не менее, в литературных базах данных EMBASE, PUBMED, MEDLINE, РИНЦ глубиной поиска 5-7 лет нет исследований, посвященных интегральной оценке регуляторно-приспособительных механизмов у женщин с донорством ооцитов, прогнозированию и ранней диагностике осложнений гестации в I-III триместрах беременности.

### **Цель исследования**

Улучшить перинатальные исходы у женщин с донорством ооцитов на основе усовершенствования прогнозирования, диагностики и профилактики осложнений беременности и родов.

### **Задачи исследования**

1. Установить клинико-anamnestические особенности беременных после ЭКО с донорством ооцитов.
2. Выявить отличительные особенности течения беременности после ЭКО с донорством ооцитов.
3. Усовершенствовать тактику прогноза осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов на основании оценки факторов риска, доплерометрии плацентарного кровотока (оценки индекса васкуляризации), проведения пробы СДС в I-II триместре беременности.
4. Модернизировать и внедрить алгоритм прогноза, диагностики и профилактики осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов.
5. Разработать методические рекомендации по прогнозированию, диагностики и профилактики осложнений беременности и родов у пациенток после ЭКО с донорством ооцитов.

## **Научная новизна и теоретическая значимость работы**

В настоящем исследовании впервые изучены особенности беременности и патогенетические механизмы осложнений гестации у пациенток после ЭКО с донорством ооцитов.

Выявлена корреляционная связь между интегральным состоянием регуляторно-адаптационных систем, определенных при помощи пробы сердечно-дыхательного-синхронизма, и риском развития преэклампсии и хронической плацентарной недостаточности у данной категории пациенток.

Впервые разработан модернизированный алгоритм прогноза осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов.

## **Практическая значимость**

Применение разработанного модернизированного алгоритма прогноза осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов позволило пролонгировать беременность до доношенного срока в 91% случаев.

В результате постоянного мониторингования течения беременности, своевременной профилактики осложнений, роды проведены в 72% через естественные родовые пути с удовлетворительным состоянием новорожденного.

## **Методология и методы исследования**

Для достижения поставленной цели проведено проспективное когортное нерандомизированное исследование по усовершенствованию прогнозирования и диагностики осложнений гестации в I-III триместрах беременности у женщин с донорством ооцитов. За период времени 2014 (январь) – декабрь (2016) на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета – в женских консультациях перинатального

центра ГБУЗ ККБ №2 г. Краснодара и перинатального центра ГБУЗ ДККБ г. Краснодара, гинекологического отделения ГБУЗ ГКБ №3 из числа беременных женщин, находящихся под наблюдением или лечением согласно критериям включения, были выделены женщины, беременность у которых наступила с использованием ВРТ: с донорством ооцитов и ЭКО без донорских программ.

Углубляя и дополняя имеющиеся научные и практические данные Российских и иностранных исследователей по вопросам улучшения исходов родов у женщин с донорством ооцитов, были расширены представления и усовершенствованы способы прогнозирования и диагностики осложнений гестации в I-III триместрах беременности.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Для беременных после ЭКО с ДО характерны специфические анамнестические данные: более поздний возраст менархе и сексуального дебюта; высокая частота менструально-овариальных нарушений (69%) и первичного бесплодия (72%); значительно выше частота тяжелых детских инфекций (ИИ=3,7) и хирургических вмешательств на яичниках (31%), чем у беременных после ЭКО без ДО.
2. При беременности после ЭКО с донорством ооцитов увеличены: риск раннего появления (18,44±0,38 недель) УЗ-маркеров плацентарной недостаточности, частота выявления гипертрансаминаземии (84%), но снижена частота выявления внутрипеченочного холестаза, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, чем при беременности после ВРТ без ДО.
3. Проба СДС обладает высокой информативностью в оценке риска осложнений гестации. «Высокое» качество регуляторно-

адаптивных возможностей организма (ИРАС более 100) свидетельствует о неосложненном течении беременности; ИРАС, соответствующий «удовлетворительному» и «низкому» качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС=10-24), выявленный во II триместре беременности, достоверно ( $p < 0.05$ ), ассоциирован с риском тяжелых осложнений гестации в III триместре: ХрПН, преэклампсии.

4. Беременность после ВРТ с ДО, имеет значительно более низкий риск ИЦН, преэклампсии и хронической плацентарной недостаточности, чем беременность после ВРТ без ДО.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения диссертации были изложены на городских, краевых, региональных научно-практических конференциях, съездах, форумах, международных конгрессах.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации профессиональной переподготовки специалистов, клинической фармакологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации профессиональной переподготовки специалистов и кафедры акушерства и гинекологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Внедрение в практику**

Результаты полученных исследований внедрены в лечебно-диагностическую работу женских консультаций, гинекологических и акушерских стационаров г. Краснодара (подтверждается актами внедрения), включены в обучающие курсы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета для интернов, клинических ординаторов, курсантов кафедры.

## **Личный вклад автора**

Настоящее диссертационное исследование является результатом самостоятельной работы автора по подбору и анализу современных литературных данных, обоснования актуальности, формулировки цели и задач исследования. Автор непосредственно принимал участие в лечебно-диагностических мероприятиях, скомпоновал клинический материал, проанализировал полученные клинико-ультразвуковые и лабораторные результаты исследования, статистически обработал данные, сформулировал выводы и практические рекомендации. Автор в соавторстве опубликовал полученные результаты исследований и представил устно в форме докладов.

## **Публикации**

Основные результаты диссертации опубликованы в 4 печатных работах, в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

## **Соответствие паспорту научной специальности**

Основные научные положения диссертации соответствуют п. 1 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов» и п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Диссертационное исследование проведено в рамках комплексной научно-исследовательской работы (НИР) кафедр акушерства, гинекологии и перинатологии, выполняемых в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России): «Фундаментальные аспекты репродуктивного здоровья женщины» (номер государственной регистрации – 01201271525, сроки выполнения – 2013-2017 годы, научная платформа – репродуктивное здоровье).

## **Объём и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, пяти глав, обзора литературы, методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Текст изложен на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирован таблицами, рисунками, схемами, содержащими 150 отечественных и иностранных источников.

# ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ИЗУЧЕНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕСТАЦИИ У ЖЕНЩИН С ДОНОРСТВОМ ООЦИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## *1.1. Общая характеристика вопроса вспомогательных репродуктивных технологий в мире.*

### *1.1.1. Современные возможности восстановления репродукции с привлечением третьих лиц*

Современная репродуктивная медицина востребована и имеет в своём арсенале широчайший спектр технологий. Такое прогрессивное развитие обусловлено ростом частоты бесплодия, обусловленного как женским, так и мужским фактором. В конце двадцатого века начались достаточно широко внедряться донорские программы: донорство яйцеклеток (гамет) и эмбрионов, спермы. Появился термин – «third party reproduction» - репродукция с привлечением третьих лиц, которая помимо донорства гамет (сперматозоидов, ооцитов) предполагает и суррогатное материнство.

Донорство ооцитов показано женщинам с бесплодием, обусловленным преждевременной недостаточностью яичников, дисгенезией гонад, включая синдром Тёрнера, двусторонней аднексэктомией, перенесенной химио- и лучевой терапией, при безуспешных попытках ЭКО, при наличии генетической патологии с высоким риском передачи потомству.

Донация ооцитов, как и другие донорские программы, сопряжена со множеством не только медицинских, но и этических, юридических аспектов. С. Samorinha и соавт (2014) представили систематический анализ, посвященный изучению факторов, связанных с донацией ооцитов.

Проблемам биоэтики, медицинской этики и деонтологии посвящаются конгрессы международного уровня (Витебск, 2016).

Molly Quinn (2016) обращает внимание на проблемы внедрения программ ВРТ при наличии этнических, расовых и религиозных убеждений.

D. Veeson и соавт., будучи сотрудниками факультета социологии и социальной службы Калифорнийского государственного университета (США), в 2015 году опубликовали исследование под названием «Что за название? Вариации в терминологии для репродукции с привлечением третьих лиц» (What's in a name? Variations in terminology of third-party reproduction). Так, например, суррогатное материнство являлось предметом длительной дискуссии. Предлагались множество терминов: биологическая мать (Biological mother), вынашивающая женщина (Gestating woman), дающая рождение (Birth giver), арендующая матку (Hired womb) и пр. Аналогичные дебаты были и при выборе терминологии для доноров ооцитов. Предлагались термины: биологическая мать (Biological mother/bio-mom), донор яйцеклеток/ооцитов (Egg/oocyte/ovum donor Donor), поставщик яйцеклеток/ооцитов (Egg/oocyte provider), продавец яйцеклеток/ооцитов (Egg/oocyte/ovum seller), генетическая мать (Genetic mother).

До настоящего времени предметом острой дискуссии является вопрос компенсации донорства ооцитов. Michelle J. Bayefsky и соавт. (2016) называют безвозмездное донорство ооцитов «игрой с нулевой суммой» («zero-sum game»).

#### *1.1.2. Донорство ооцитов и известные риски*

Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины и практики Комитета Общества вспомогательных репродуктивных технологий (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology) Американского общества репродуктивной медицины и Общества вспомогательных репродуктивных технологий (American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology, Birmingham, Alabama) подчеркивает риски повторного донорства (2014). Донорские программы, например, донорство ооцитов, могут привести к случайному кровному родству, если донор пожертвовал гаметы двум или более семьям и потомство не знало об их конкретном генетическом

наследии. Контролируемая стимуляция яичников является доказанным фактором риска гиперстимуляции яичников, таких осложнений, как инфекция малого таза, интраоперационное кровотечение, перекрут ножки кисты яичника, анестезиологические осложнения (аспирационный синдром). До настоящего времени ведутся исследования, изучающие влияние контролируемой стимуляции яичников на риск рака яичника (S. Vaughan, 2011; L.A. Brinton, 2012). Донорство ооцитов может повлечь за собой потенциальные психологические риски (амбивалентность, сожаление и т. Д.), которые могут возникнуть во время процедуры или спустя годы.

Психологический фактор (стресс) может скомпрометировать результат любого метода ВРТ. David R. Meldrum (2016) подчеркивает роль психологического стресса в снижении результативности ЭКО. Отмечается, что повышение диастолического давления является высокоинформативным предиктом неудач ЭКО.

Camilla W. Rich (2016) особое внимание уделяет психологическим «барьерам», ожидающих пациентов при ВРТ. Одним из них является финансовый аспект, который в некоторых странах может прервать проведение всех этапов ВРТ, явиться причиной тяжелых психологических потрясений.

Трудности внедрения и соблюдения всех необходимых процедур, позволяющих использовать собственные замороженные или донорские ооциты, объясняют запоздалое применение данного метода восстановления репродукции в некоторых странах. Так, в 2017 году был опубликован клинический случай первой беременности в Турции после ЭКО с собственными замороженными ооцитами у женщины, перенесшей 10 безуспешных процедур ВРТ (Semra Kahraman, 2017).

Интересно, что, по мнению George Queiroz Vaz и соавт. (2016), женщины с синдромом поликистозных яичников могут рассматриваться как идеальные кандидаты по донорству ооцитов.

### *1.1.3. Донорство ооцитов как фактор риска осложнений гестации.*

Известно, что ВРТ, несмотря на совершенствование методик, представляют известные риски для исхода беременности и родов как для матери, так и для плода. J. Qin и соавт. (2016) представил мета-анализ о подобных рисках для одноплодных беременностей в сравнении с естественно наступившими. Поиск проводился в литературных базах, данных PubMed, Google Scholar, Cochrane Libraries и Chinese database, проведен анализ 30 когортных исследований, включающих 161.370 беременностей вследствие ВРТ и 2.280.241 после спонтанно наступивших беременностей. Для одноплодных беременностей после ВРТ был выявлен значительно более высокий риск гестационной артериальной гипертензии (RR 1.30, 95% confidence interval [CI] 1.04-1.62; I(2) = 79%), гестационного сахарного диабета (RR 1.31, 95% CI 1.13-1.53; I(2) = 6%), предлежания плаценты (RR 3.71, 95% CI 2.67-5.16; I(2) = 72%), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) (RR 1.83, 95% CI 1.49-2.24; I(2) = 22%), дородового кровотечения (RR 2.11, 95% CI 1.86-2.38; I(2) = 47%), послеродового кровотечения (RR 1.29, 95% CI 1.06-1.57; I(2) = 65%), многоводия (RR 1.74, 95% CI 1.24-2.45; I(2) = 0%), маловодия (RR 2.14, 95% CI 1.53-3.01; I(2) = 0%), кесарева сечения (RR 1.58, 95% CI 1.48-1.70; I(2) = 92%), преждевременных родов (RR 1.71, 95% CI 1.59-1.83; I(2)=80%), очень ранних преждевременных родов (RR 2.12, 95% CI 1.73-2.59; I(2) = 90%), низкого веса новорожденного при рождении (RR 1.61, 95% CI 1.49-1.75; I(2) = 80%), очень низкого веса при рождении (RR 2.12, 95% CI 1.84-2.43; I(2) = 67%), низкого для гестационного срока веса (RR 1.35, 95% CI 1.20-1.52; I(2) = 82%), перинатальной заболеваемости (RR 1.64, 95% CI 1.41-1.90; I(2)=45%), врожденных аномалий развития (RR 1.37, 95% CI 1.29-1.45; I(2)=41%).

В 2016 году Yi Y. и соавт. предложили логистическую модель для эффективного прогнозирования ранней потери беременности после ЭКО (площадь под кривой [AUC] = 0.909), основанную на обследовании и

наблюдении 2601 бесплодных пациенток. Для этого были предложены дифференциальные УЗ-параметры для выкидыша и прогрессирующей беременности в первом триместре беременности: средний диаметр плодного мешка, копчико-теменной размер, частота сердечных сокращений эмбриона, диаметр желточного мешка. Выяснилось, что факторами риска ранней потери беременности является более высокий возраст матери и большая длительность бесплодия, меньшие показатели среднего диаметра плодного мешка, копчико-теменного размера, частоты сердечных сокращений эмбриона ( $P < 0.05$ ). В модели прогнозирования использовалось следующее уравнение: риск ранней потери беременности =  $\exp(z) / (1 + \exp(z))$ , где  $z = -21,456 + (0,114 \times \text{возраст матери}) + (4,305 \times \text{гестационный срок}) - (0,043 \times \text{средний диаметр плодного мешка}) - (0,359 \times \text{копчико-теменной размер}) - (0,091 \times \text{сердцебиение эмбриона}) + 2,243 (\text{объем жидкости в плодном мешке}) + 2,519 (\text{когда диаметр желточного мешка} < 3) \text{ или } - 0,347 (\text{когда диаметр желточного мешка} > 5,5)$ .

A. Blázquez и соавт. (2016) провели мета-анализ для оценки влияния донорства ооцитов на риск развития преэклампсии (ПЭ) в сравнении с ЭКО с применением аутологичных ооцитов. Для этого был сделан анализ 11 исследований, проведенных за период 2013 (январь) – 2016 (декабрь) годы. Оказалось, что донорство ооцитов является фактором риска развития ПЭ в сравнении с ЭКО (OR 3.12). Однако согласно мета-регрессионному анализу на данный риск не оказывает значительное влияние ни наличие многоплодной беременности ( $p = 0.19$ ), ни возраст женщины ( $p = 0.13$ ).

Вызывают значительный интерес сведения, представленные Y.A. Wang и соавт. (2011), которые убедительно доказывают, что возраст донора ооцитов является наиболее важным фактором, определяющим успех донорства. В популяционное исследование были включены 3889 циклов донорства нативных ооцитов. Сравнивались исходы беременностей и родов в различных возрастных группах женщин реципиентов ооцитов (35, 35–39, 40–44 и  $\geq 45$  лет) и доноров (30, 30–34, 35–39 и  $\geq 40$  лет). Наиболее высокая

частота родов была в циклах от доноров в возрасте 30–34 лет (25.0%) vs. 24.1% в группе доноров в возрасте 30 лет, 20.7% в возрасте 35–39 лет и 11.5% у доноров в возрасте  $\geq 40$  лет. У реципиентов аналогичной значимой связи с возрастом выявлено не было. Таким образом, исходы беременности для реципиента с более старшим возрастом при наличии молодого донора (35 лет) не хуже, чем для молодого реципиента и молодого донора.

P. Masoudian и соавт. (2016) сравнивали влияние донорства ооцитов, других методов ВРТ или естественной концепции на риск развития ПЭ или гестационной артериальной гипертензии. Проведён мета-анализ 19 сравнительных исследований, включающий 86.515 беременностей. Выяснилось, что донорство ооцитов было ассоциировано с повышенным риском ПЭ по сравнению с другими методами ВРТ (odds ratio, 2.54; 95% confidence interval, 1.98-3.24;  $P < 0.0001$ ) или с естественно наступившей беременностью (odds ratio, 4.34; 95% confidence interval, 3.10-6.06;  $P < 0.0001$ ). Также донация ооцитов была сопряжена с увеличением риска гестационной артериальной гипертензией в сравнении с другими методами ВРТ (odds ratio, 3.00; 95% confidence interval, 2.44-3.70;  $P < 0.0001$ ) или естественно наступившей беременностью (odds ratio, 7.94; 95% confidence interval, 1.73-36.36;  $P = .008$ ). Риск не зависел от наличия одно- или многоплодной беременности.

Согласно исследованиям M. Storgaard и соавт. (2017), в Европе и США ежегодное число циклов с донацией ооцитов составляет около 50 000. На основании систематического анализа в литературных базах данных PubMed, Cochrane и Embase за период 1982-2016 были выявлена зависимость донации яйцеклеток с увеличением риска развития ПЭ, гестационного сахарного диабета, послеродового кровотечения, кесарева сечения, преждевременных родов, низкого для гестационного срока веса новорожденного. Результаты основывались на анализе 35 исследований, и, в отличие от данных P. Masoudian и соавт. (2016), риски зависели от наличия одно- или многоплодной беременности. Так, для беременности с донорством

ооцитов в сравнении с ЭКО/ИКСИ для ПЭ скорректированное отношение шансов (adjusted odds ratio (AOR) составило 2.11 (95% CI, 1.42-3.15) при одноплодной беременности и 3.31 (95% CI, 1.61-6.80) при многоплодной; для преждевременных родов – при одноплодной беременности 1.75 (95% CI, 1.39-2.20) и 1.53 (95% CI, 1.16-2.01) при многоплодной. На основании полученных результатов авторы обосновывают необходимость переноса только одного эмбриона при ВРТ.

Менее благоприятные исходы, обусловленные многоплодием, характерны для беременностей после ВРТ в целом. Например, D. Caserta и соавт. (2014) ретроспективно проанализировали исход 345 бихориальных, биамниотических двоен (207 из которых наступили спонтанно и 138 после ВРТ), рожденных в период 2007 (январь) – 2011 (июнь) годы (Рим). Для двоен после ВРТ риск преждевременных родов, гестационного сахарного диабета, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, низкой для гестационного срока массы новорожденного, наличие у него респираторных осложнений и необходимости пребывания в палате интенсивной терапии оказался выше, чем для двоен после спонтанно наступившей беременности. Длительность пребывания не только новорожденных, но и матерей с двойнями после ВРТ, была значительно выше. После ВРТ была установлена зависимость между возрастом матери, паритетом, системными заболеваниями и риском преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [OR 7.45, 95% (CI) 2.05-26.98] и открытым артериальным протоком (OR 3.39, 95% CI 1.01-11.46). Однако не были выявлены отличия в методах родоразрешения, в оценке новорожденного по шкале Апгар на 5 минуте после рождения, врожденных аномалиях, перинатальной смертности.

T. Simões и соавт (2015) оценивали роль ВРТ в исходах монохориальных двоен. Сравнивались исходы не только с бихориальными двойнями также после ВРТ, но и с монохориальными двойнями при спонтанно наступившей беременности. Доля монохориальных двоен

составила 7.2% от всех двоен при ВРТ и 4.9% от всех монохориальных двоен в данном исследовании. В сравнении с бихориальными двойнями монохориальные двойни имели значительно худший исход, по массе новорожденного в частности. Монохориальная беременность после ВРТ была ассоциирована с увеличенным риском преждевременных родов (менее 32 недель) (OR), 2.9 (1.1-7.3) и с критически низкой массой новорожденного <1,500 грамм (OR, 5.9 (2.5-14.9)).

В литературе представлены сведения о влиянии донации ооцитов на неонатальное здоровье в сравнении с аутологичными ооцитами. D.H. Adams и соавт. (2015) [28] представили мета-анализ, основанный на 23 исследованиях, включенных в литературные базы данных PubMed, EMBASE and Cochrane Reviews. Согласно проведенному анализу было установлено, что донация ооцитов всегда ассоциирована с риском преэклампсии. Для новорожденных от донорских ооцитов был установлен повышенный риск низкой массы тела (<2500 g) [относительный риск (RR): 1.18, 95% доверительный интервал (CI): 1.14-1.22, P-value (P)<0.00001], очень низкой массы тела (<1500 g) (RR: 1.24, CI: 1.15-1.35, P<0.00001), преждевременных родов (<37 weeks) (RR: 1.26, CI: 1.23-1.30, P<0.00001), низкой для гестационного срока массой (разница -0.3недели, CI: от -0.35 недели до -0.25 недель, P<0.00001), и преждевременных родов с низкой массой тела (RR: 1.24, CI: 1.19-1.29, P<0.00001). Исходы для новорожденных с низкой массой тела были лучше при доношенной беременности. Исследователи подчеркивают необходимость понимать риск отдаленных последствий донорства ооцитов для новорожденных, особенно при многоплодной беременности не только для клиницистов, но и для бесплодных пар.

T.B. Tarlatzi и соавт. (2017) также изучали роль донорства ооцитов в риске развития ПЭ, сравнивали полученные результаты с беременностями после ВРТ с использованием аутологичных ооцитов. В исследование были включено 144 одноплодных беременностей с донорством ооцитов, закончившихся родами после 22 недель, и 144 беременностей после

ЭКО/ИКСИ с аутологичными ооцитами. Все беременности наступили при переносе нативных эмбрионов. Было установлено, что для беременности с донацией ооцитов характерен значительно более высокий риск ПЭ (OR 2.4, CI 1.02 to 5.8; P = 0.046), гестационной гипертензии (OR 5.3, CI 1.1 to 25.2; P = 0.036), кесарева сечения (OR 2.3, CI 1.4 to 3.7; P = 0.001) в сравнении с беременностями после ЭКО/ИКСИ с использованием аутологичных ооцитов.

Е. Elenis (2015) представили исследование, посвященное оценке неонатальных исходов беременностей после донорства ооцитов (когортное исследование в Швеции). В данное когортное исследование были включены 76 женщин с беременностью после донорства ооцитов, 149 первородящих женщин со спонтанно наступившей беременностью и 63 женщины с беременностью с ЭКО без донорских программ. Женщины включались в исследование в 2005–2008, наблюдались вплоть до родоразрешения. Было установлено, что для новорожденных после донорства ооцитов характерен более высокий риск преждевременных родов [OR 2.36, 95 % CI (1.02–5.45)], низкого для гестационного срока веса [OR 4.23, 95 % CI (1.03–17.42)] и оценки по Аргаг менее 7 баллов на 5 минуте [OR 10.57, 95 % CI (1.21–92.20)] в сравнении с новорожденными при спонтанно наступившей беременности. Аналогичные результаты были получены при сравнении с новорожденными после ВРТ без донорских программ. Однако новорожденные после донорства ооцитов имели меньший вес и рост в сравнении с новорожденными о аутологичных ооцитов (p = 0.013). Неонатальные исходы были наиболее благоприятные у женщин, у которых показанием к донорству ооцитов был сниженный овариальный резерв, а не другие показания.

Egbe Th. Obinchemti и соавт. (2016) также подтверждают, что донорство ооцитов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (Premature Ovarian Insufficiency), несмотря на отсутствие в возрасте до 40 лет менструации в течение 4–6 месяцев (аменорею), менопаузальный уровень ФСГ (> 40 МК/л) и гипоэстрогенизм, может обусловить успешную беременность.

## *1.2. Современные представления о рисках потери в I-III триместрах беременности*

Проблема потери беременности сохраняет свою актуальность, несмотря на многолетние усилия и опыт клиницистов и ученых различных специальностей во всём мире. В мире регулярно обновляются клинические руководства, протоколы по профилактике, диагностике и лечению угрозы выкидыша.

Многие вопросы остаются дискуссионными. Так, в 2015 году была переиздана монография Говарда Карпа «Привычная потеря беременности» (Howard Carp, Recurrent Pregnancy Loss). Уникальность данного издания заключается в том, что в ней представлены убедительные статистически и клинически обоснования диаметрально противоположных точек зрения по особенностям патогенеза, а значит, диагностики и лечения привычной потери беременности.

Дискуссионность вопроса привычной потери беременности заключается и в дефинициях: если в одних руководствах указывается потеря трёх беременностей (Carp, B. Yadava, 2014), то в отечественных рекомендациях (наш протокол) – двух. В Национальных стандартах по оказанию помощи после потери беременности и перинатальной смертности (National Standards for Bereavement Care following Pregnancy Loss and Perinatal Death, Ирландия, 2016) указывается, что выкидыш – это потеря беременности до 24 недель беременности. В Бюллетене №150 (май, 2015) Американского колледжа акушеров-гинекологов к ранней потере беременности относят срок беременности до 12 недель и 6/7 дней.

### *1.2.1 Арсенал диагностики осложнений гестации в I-III триместрах беременности*

В Москве 21–23 мая 2015 года прошел V Конгресс с международным участием «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ», на котором В.Е. Радзинский предложил современную концепцию эволюции медицины ранних сроков беременности.

В 2016 году были изданы и повсеместно внедрены клинические рекомендации (протокол ведения) федерального уровня «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика лечения». Согласно данным рекомендациям от 10 до 20% беременностей заканчиваются самопроизвольными выкидышами. Радикальных изменений по данному вопросу не достигнуто. Если 80% выкидышей происходит до 12 недель, то 20%, соответственно, позже.

Несмотря на грандиозные достижения в клинической медицине, науке, причина и патогенез выкидыша в каждом конкретном случае остается гипотетической.

Тем не менее, до настоящего времени вопрос диагностики нарушений гестации на самых ранних сроках беременности не теряет актуальность. В мире продолжается поиск решений, и, соответственно, предлагаются различные УЗ-маркеры осложнений беременности в I триместре.

### *1.2.2. УЗ-возможности ранней диагностики осложнений гестации в I-III триместрах беременности*

Благодаря исследованиям, проведенным в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии (Москва) в течение последних 15 лет (Краснопольский, 2002, 2003), расширены представления о показателях внутриплацентарной гемодинамики у здоровых

беременных женщин при различной акушерской патологии (преэклампсии (по ранней классификации - гестозе), при плацентарной недостаточности у женщин с сахарным диабетом 1 типа, при хорионангиома плаценты, отслойке нормально расположенной плаценты, плацентарной недостаточности у беременных при спонтанно наступившей беременности (Титченко, 2007) и после ЭКО (О.Ф. Серова, 2007), вне беременности при привычном невынашивании беременности и хроническом эндометрите (Титченко, 2014).

Hélio Antonio Guimarães Filho и соавт. (2009) изучали особенности васкуляризации плаценты в сроки беременности 26-35 недель на основании трёхмерного УЗИ. Определялись (VI) васкуляризационный индекс, (FI) индекс потока и васкуляризационно-поточный индекс (VFI). Применялся компьютерный аналитический метод VOCAL. Не было установлено линейной корреляции между сроком беременности и VI ( $p = 0.390$ ), VFI ( $p = 0.053$ ). Только FI характеризовался значительной корреляционной связью со сроком беременности ( $p = 0.004$ ), что позволило предположить возможным рассчитывать номограммы только для этого показателя. Не было установлено значительной разницы в показателях VI, FI и VFI при различной локализации плаценты ( $p = 0.323, 0.172$  и  $0.120$  соответственно).

Аналогичные исследования проводились на базах клинических кафедр акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета в рамках диссертационного исследования К.А. Акоповой (2010) с 2005 по 2009 годы. Было проведено проспективное сравнительное внутрибольничное исследование, включающее 350 женщин Краснодарского края, у которых беременность сочеталась с тромбофилическими состояниями различного генеза. Исследование кровотока в хорионе в первом триместре беременности основывалось на методиках, предложенных Л.И. Титченко, Ж.Ю. Пырсиковой и соавт. (Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва, Россия) в 2007 году. Было установлено, что при наличии наследственной

предрасположенности к тромбофилии у женщин в I триместре беременности отмечались низконормальные показатели параметров доплерометрии: индекс васкуляризации VI в центральной зоне хорионплаценты составил  $5,85 \pm 0,06$  ( $p \leq 0,001$ ), индекс кровотока FI  $34,21 \pm 0,23$  ( $p \leq 0,001$ ), васкуляризационно-поточный индекс VFI  $3,28 \pm 0,03$  ( $p \leq 0,001$ ), что было значительно ниже, чем у женщин без патологии.

Аналогичные исследования представили позднее E. Araujo Júnior и соавт. (2011): параметры трёхмерного доплерометрического исследования васкуляризации плаценты в ранних сроках беременности (пилотное исследование). На основании обследования 41 женщины с нормально протекающей беременностью в сроки 7-10 недель были предложены значения объёма плаценты с использованием компьютерной технологии VOCAL. Определялись (VI) васкуляризационный индекс, (FI) индекс потока и васкуляризационно-поточный индекс (VFI). Были получены следующие результаты: (среднее значение (M)  $\pm$  стандартное отклонение (SD): VI от  $8,66 \pm 12,04$  до  $15,34 \pm 13,89$ , FI от  $63,83 \pm 43,61$  до  $109,22 \pm 33,87$ , VFI от  $9,52 \pm 13,86$  до  $20,59 \pm 22,97$ . Не было выявлено корреляционной связи между копчико-теменным размером (КТР) и VI ( $r=0,073$ ,  $p=0,630$ ), VFI ( $r=0,147$ ,  $p=0,037$ ); была установлена слабая корреляционная связь между КТР и FI ( $r=0,332$ ,  $p=0,037$ ).

Согласно отечественным исследователям (В.К. Чайка и др., 2012) изучены особенности объемного кровотока хориона и доплерометрии маточных артерий при угрозе прерывания в первом триместре беременности у женщин с дефицитом прогестерона. В случае иммунологического генеза угрозы выкидыша имеется риск развития первичной плацентарной недостаточности. Так, при сроке беременных  $10,6 \pm 0,8$  недель у женщин с угрожающим выкидышем, повышенной продукцией провоспалительных цитокинов Th-1 ( $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-2), дефиците прогестерона выявлено достоверное снижение объёма хориона в сравнении с показателями при физиологическом течении беременности ( $20 \pm 0,96$  vs.  $145 \pm 0,68$  см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ),

достоверное снижение индекса васкуляризации хориона ( $5,2\pm 1,03$  vs.  $16,7\pm 0,65$ ,  $p<0,05$ ).

Так, U. Eduwem Dianabasi и соавт. (2016) на примере опыта одного из научных центров Нигерии предложили данные УЗИ, характерные при вагинальном кровотечении в первом триместре беременности. На основании ретроспективного обсервационного когортного исследования (645 женщин) были установлены причины и УЗ-особенности: у 63.72% (n=411) были клинические признаки вагинального кровотечения, у 51.58% (n=212) возраст был в пределах 20-29 лет. По УЗИ основной причиной вагинального кровотечения был неполный выкидыш (n=221, 53.77%). Также кровотечение выявлялось при анэмбрионии (n=42, 10.22%), трофобластической болезни (n=40, 9.73%). Однако кровотечение было и у женщин с УЗ-признаками прогрессирующей беременности. Данные авторы указывают на то, что у 65.21% женщин, обследованных в данном нигерийском центре, вагинальное кровотечение в первом триместре беременности было обусловлено неполным выкидышем, и соотношение прогрессирующая беременность/осложненная беременность при вагинальном кровотечении составляет 1:9.27. Представленные результаты значительно отличаются от российских, общеевропейских, американских.

Современные исследователи отдают должное внимание новым режимам ультразвукового сканирования - SMI (Superb MicroVascular Imaging – высокоточная микрососудистая васкуляризация), которые представляют возможным визуализировать микро-сосудистые структуры с уровнем кровотока, недоступным для изучения ранее (А.Р. Зубарев, Ю.Э. Доброхотова, 2015). При помощи SMI возможно исследование васкуляризации плаценты на всем протяжении и в отдельных зонах (центральной, парацентральной, краевой), равномерность распределения, интенсивность кровотока, наличие аваскулярных участков, фиксировать нарушения гемодинамики в различных зонах плаценты. Также представляется возможным на основании характеристик васкулярной

архитектоники плаценты диагностировать нарушения плацентарного кровотока на начальной стадии.

Несмотря на глубокое и всестороннее изучение особенностей плацентарного кровотока на ранних сроках беременности, аналогичных исследований у женщин при беременности с донорством ооцитов в современных общедоступных научных и профессиональных медицинских литературных базах данных нет.

### ***1.3. Возможности интегральной оценки регуляторно-адаптивных возможностей организма на основании пробы сердечно-дыхательного синхронизма***

Для обеспечения любой функции живого организма необходимы регуляторные механизмы. Для интегральной оценки регуляторно-адаптивного статуса человека может быть применена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), предложенная Покровским Владимиром Михайловичем и колл. в 1985 году. В.М. Покровский не только установил феномен синхронизации частоты сердцебиений с частотой залповой стимуляции блуждающего нерва, но и выявил совместно со своими учениками особенности СДС не только у животных, но и у людей в зависимости от возраста и пола, провёл анализ механизмов СДС, изучил электрофизиологические явления в синоатриальном узле сердца при воспроизведении ритма сигналов, поступающих по блуждающим нервам, подтвердил доминантность мозгового уровня ритмогенеза в целостном организме. Таким образом, была предложена и обоснована концепция иерархической организации системы формирования ритма сердца в организме человека и животных.

Феномен СДС широко применяется для объективной интегральной оценки регуляторно-адаптивных возможностей в акушерстве и гинекологии.

СДС используется в оценке тяжести климактерического синдрома (Ермошенко, 2000), функционального состояния организма у женщин с аденомиозом (В.А. Хорольский, 2003), психофизиологических показателей студентов (Э.С. Геворкян, С.М. Минасян, Ц.И. Адамян, А.В. Даян, Н.Н. Ксаджикян, 2006).

Согласно исследованиям Пешковой И.А., (2005) проба СДС может быть использована при оценке эффекта консервативного лечения эндометрия с гиперпластическими процессами. Оказалось, что после трёхмесячной терапии отмечается увеличение ширины диапазона СДС с 4,7 до 8,3 кардиоциклов, уменьшение длительности наступления СДС с 17,3 - 6,6 кардиоциклов (минимальная граница) до 23,8 - 17,6 кардиоциклов (максимальная граница), уменьшение длительности восстановления исходного ритма после прекращения пробы. Результаты пробы были сопоставимы с данными УЗИ, аспирационной биопсии из полости матки, гистологического исследования соскоба эндометрия.

Проба СДС нашла применение в прогнозировании патологической родовой деятельности (Г.А. Пенжоян, Ю.В. Перов, С.Ч. Мезужок, А.А. Таймасукова, Е.С. Лебеденко, Г.Г. Велигуров, 2006). Параметры СДС в пуэрперии у женщин с физиологическим послеродовым периодом и после преэклампсии достоверно отличаются: исходная частота сердечных сокращений в минуту ( $M \pm m$ )  $86,8 \pm 0,4$  vs.  $83,1 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ), исходная частота дыхания в минуту  $17,3 \pm 0,1$  vs.  $19,2 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ), максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту  $107,5 \pm 0,5$  vs.  $101,8 \pm 1,0$  ( $p < 0,001$ ), ширина диапазона синхронизации  $13,2 \pm 0,2$  vs.  $8,9 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ), длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона  $14,0 \pm 0,3$  vs.  $15,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), разность между минимальной границей и исходной частотой сердечных сокращений  $7,5 \pm 0,2$  vs.  $9,8 \pm 0,6$  ( $p < 0,01$ ).

По данным О.В. Абрамовой и Ю.М. Перова (2011), физиологически протекающая беременность с увеличением срока гестации сопровождается

улучшением регуляторно-адаптивных возможностей, о чём свидетельствует увеличение диапазона синхронизации СДС и индекса регуляторно-адаптивного статуса беременных, уменьшение длительности развития СДС. Так, динамика диапазона СДС в различных триместрах отличалась ещё и от того, занималась беременная гимнастикой или нет: в I триместре  $12,8 \pm 0,2$  vs.  $14,3 \pm 0,2$  ( $p < 0,001$ ), во II триместре -  $13,2 \pm 0,1$  vs.  $16,6 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ), в III триместре  $17,5 \pm 0,1$  vs.  $20,6 \pm 0,5$  ( $p < 0,001$ ).

Однако, несмотря на широкий спектр применения пробы СДС в различных областях медицины, у лиц различного пола и возраста, нет исследований по объективной интегральной оценке регуляторно-адаптивных возможностей у беременных женщин после ВРТ, тем более с применением донорских программ.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *2.1. Дизайн и методология исследования.*

В основу настоящей диссертационной работы легло проспективное когортное нерандомизированное исследование, которое выполнялось с 2013 (январь) по 2016 (декабрь) годы на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии кафедре факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации:

– в женских консультациях №3 (зав. – к.м.н. Т.П. Зуева), №5 (зав. – Е.С. Захарова), отделении акушерской патологии №2 перинатального центра муниципального бюджетного учреждения здравоохранения городской больницы №2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение», с 2012 года – государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» (ККБ№2) Министерства здравоохранения Краснодарского края (зав. – к.м.н., Е.С. Лебедеенко);

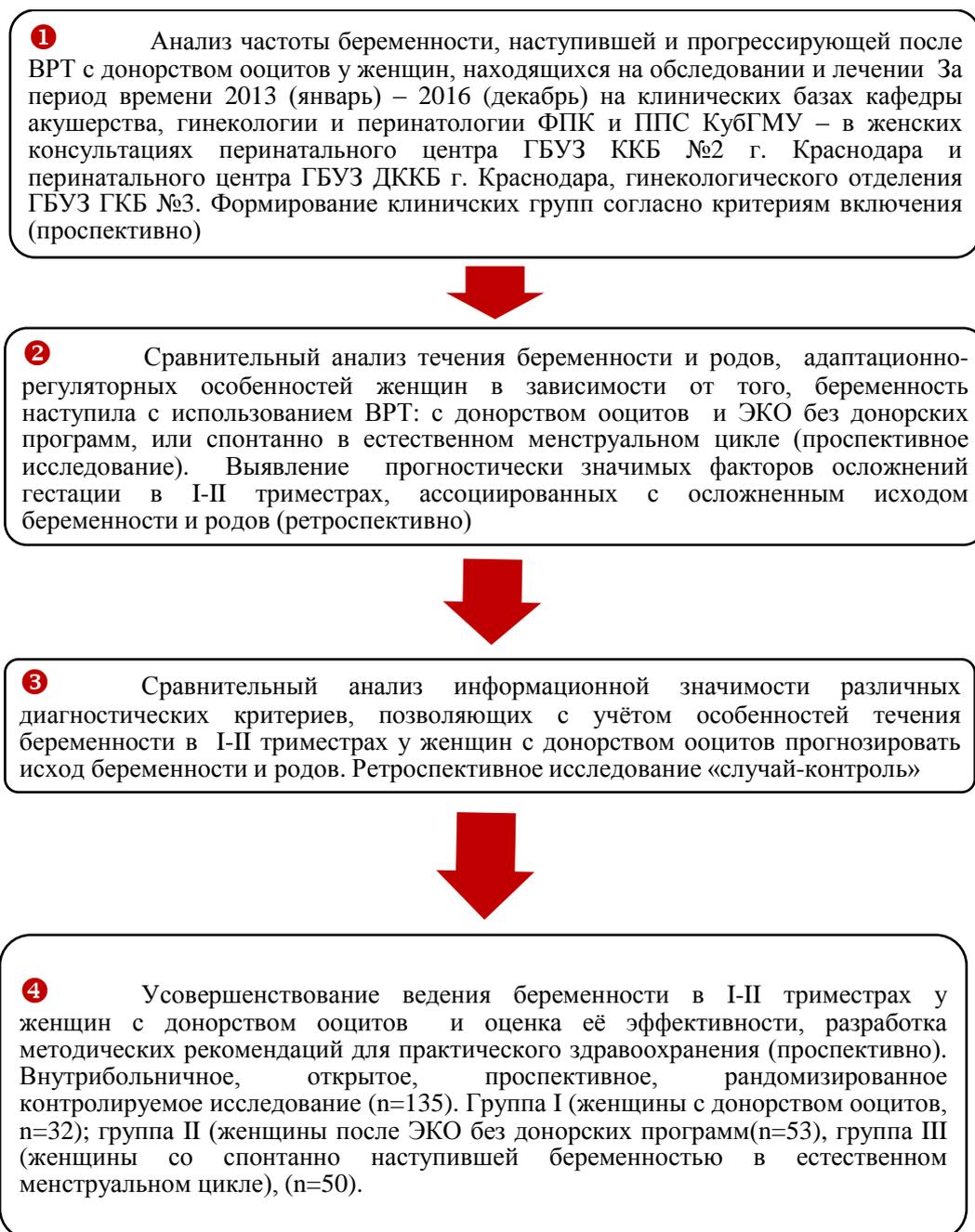
– в женской консультации перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» (ДККБ) Министерства здравоохранения Краснодарского края (зав. С.Н. Хачак);

– в гинекологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №3» Министерства здравоохранения Краснодарского края (зав. – С.В. Климова) (рис. 2.1-2.3, табл. 2.1).

Для достижения поставленной цели, исследование проводилось в несколько этапов (схема. 2.1), что позволило составить представление о частоте прогрессирования беременности у женщин с ДО, сравнить с аналогичной частотой у женщин после других методов ВРТ, основываясь на критериях включения и исключения, отобрать женщин в клинические группы, осуществить поставленные задачи.

Схема 2.1

### Этапы выполнения диссертационного исследования



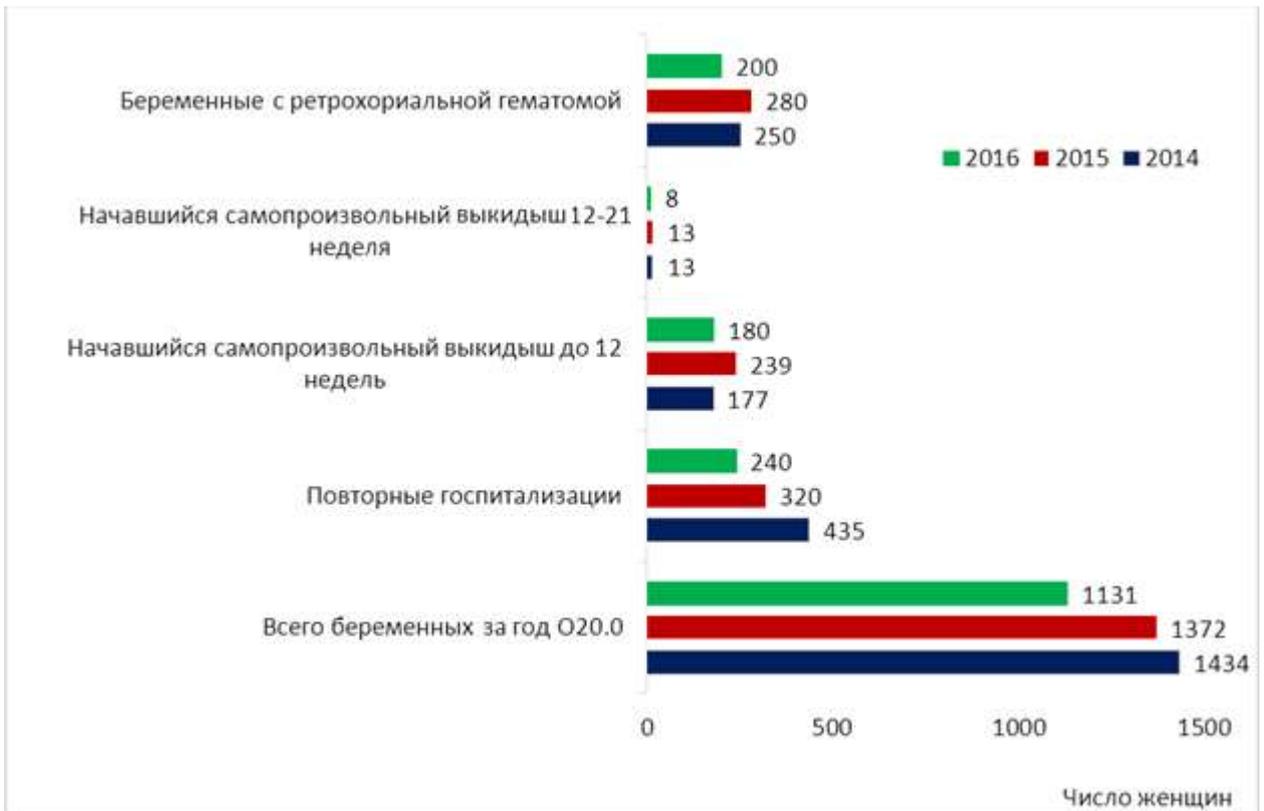


Рис. 2.1. Общее число женщин, потребовавших госпитализации в связи с начавшимся выкидышем

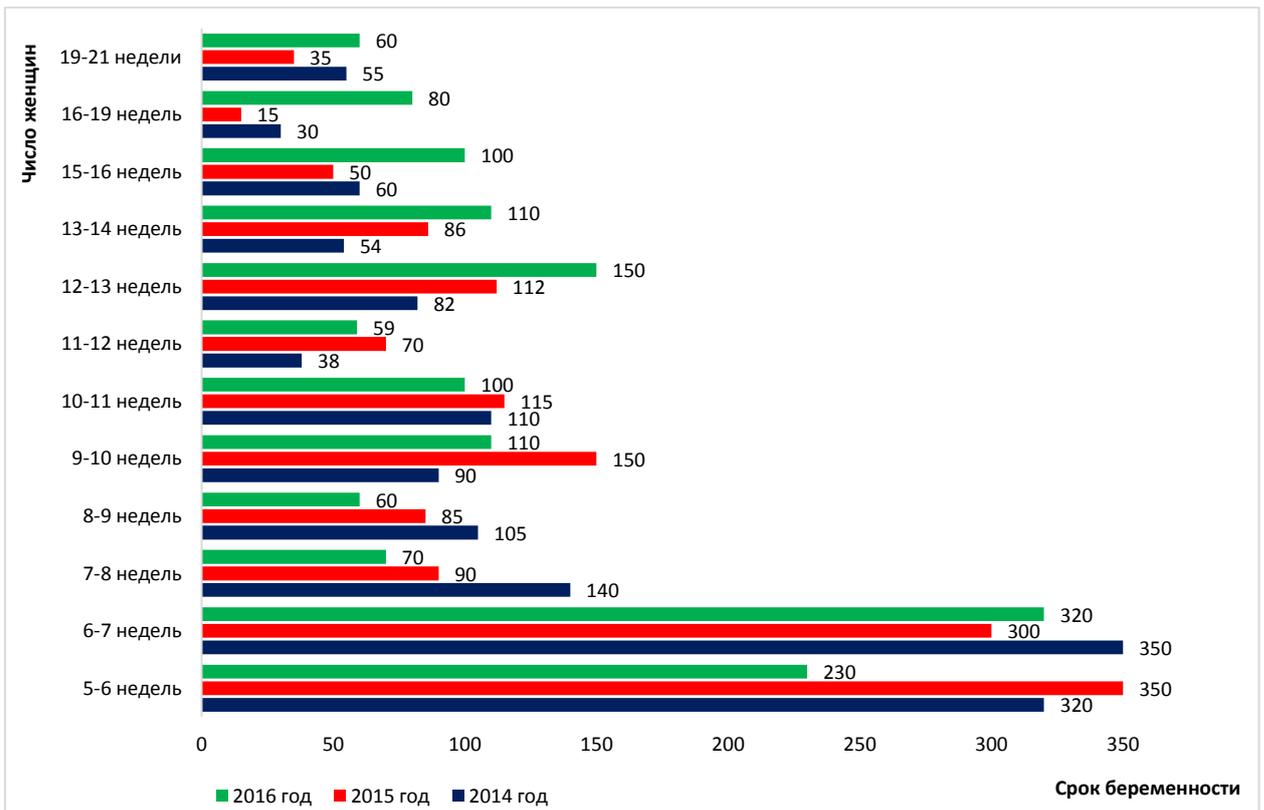


Рис. 2.2. Общее число женщин, потребовавших госпитализации в связи с угрожающим выкидышем

Таблица 2.1.  
Структура осложнений беременности в ранние сроки, потребовавшая госпитализации в стационар

Показатель	Число	Доля, %
Всего беременных за год О20.0 (общее число женщин)	3937	100
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 5-6 недель	900	22,86005
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 6-7 недель	970	24,63805
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 7-8 недель	300	7,620015
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 8-9 недель	250	6,350013
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 9-10 недель	350	8,890018
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 10-11 недель	325	8,255017
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 11-12 недель	167	4,241808
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 12-13 недель	344	8,737617
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 13-14 недель	250	6,350013
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 15-16 недель	210	5,334011
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 16-19 недель	125	3,175006
Беременные с угрозой прерывания беременности на сроке 19-21 недели	150	3,810008
Настоящая беременность - первая	585	14,85903
Беременные с ИЦН	45	1,143002
Беременные с ретрохориальной гематомой	730	18,54204
Повторные госпитализации	995	25,27305
Начавшийся самопроизвольный выкидыш до 12 недель	596	15,13843
Начавшийся самопроизвольный выкидыш 12-21 неделя	34	0,863602
Гестагены назначены на догоспитальном этапе	470	11,93802

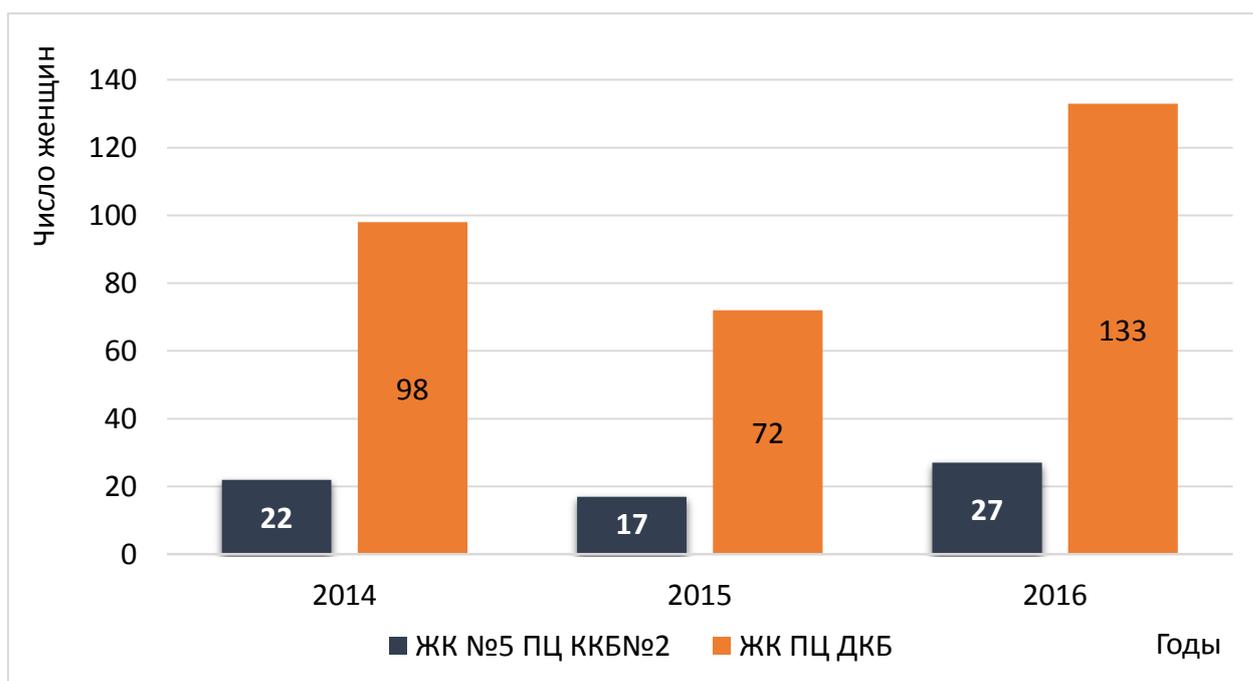


Рис. 2.3. Число женщин с прогрессирующей беременностью после ВРТ  
Согласно поставленным задачам женщины были распределены на три клинические группы.

*В основную группу* были включены женщины с прогрессирующей беременностью после донорства ооцитов -ДО (n=32).

*В группу сравнения* – женщины с прогрессирующей беременностью после ЭКО без донорских программ (n=53).

*Группа контроля* (n=50) была сформирована с включением условно здоровых женщин со спонтанно наступившей беременностью в естественном менструальном цикле, с физиологическим течением беременности и родов (схема 2.2).

**Критерии включения в основную группу:** репродуктивный возраст, желанная беременность, применение донорства ооцитов вследствие сниженного овариального резерва.

**Критерии включения в группу сравнения:** репродуктивный возраст, желанная беременность, применение ВРТ без донорства ооцитов.

**Критерии исключения для всех групп:** суррогатное материнство, иные показания для донорства ооцитов, кроме сниженного овариального резерва, акушерская или экстрагенитальная патология с высоким риском декомпенсации.

### **2.1.1. Ведение беременности**

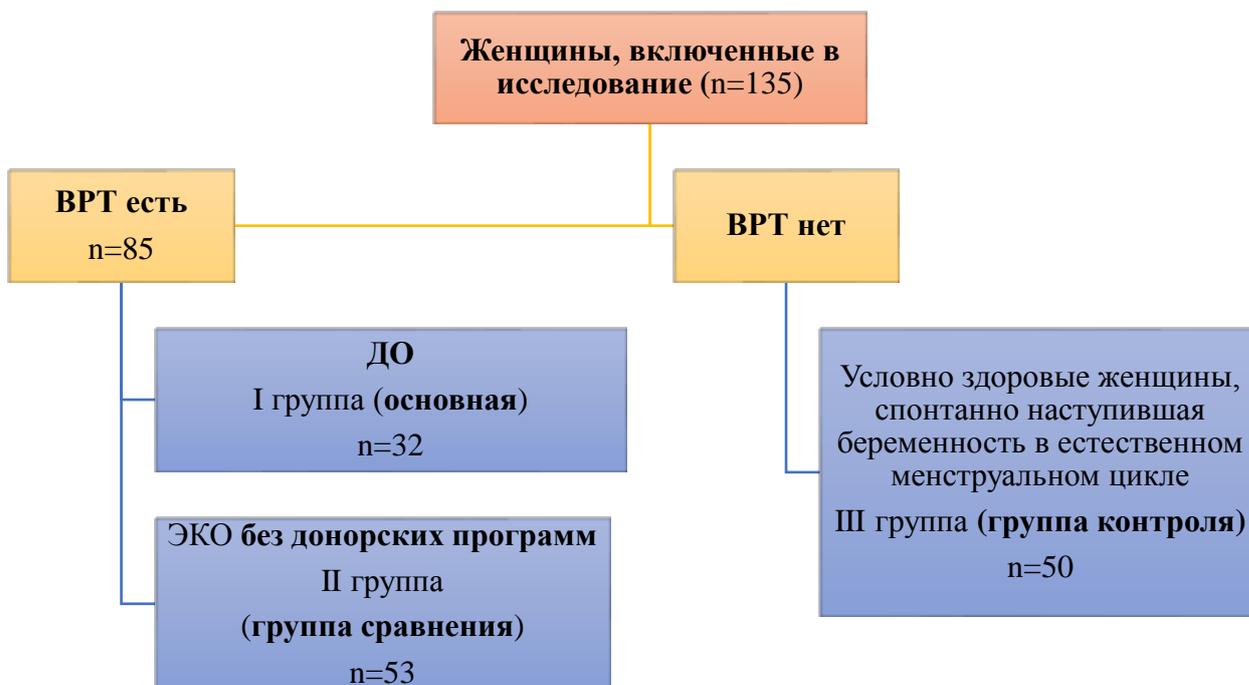
Проводилось общеклиническое обследование проводилось согласно Приказа Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н, Федеральным клиническим рекомендациям «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения (протокол лечения)» от 16 мая 2016.

Общеклиническое обследование включало выяснение особенностей менструального, гинекологического, репродуктивного, эндокринологического, фармакологического, экстрагенитального, наследственного анамнеза на основании непосредственного опроса

беременных, а также при изучении медицинской документации (амбулаторных карт, выписок из ВРТ-клиник, индивидуальных и обменных карт беременной и родильницы, историй родов).

Схема 2.2.

### Формирование клинических групп



#### 2.1.2. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование проводилось при помощи аппаратов экспертного класса: Applio XG SSA-790A, Applio MX SSA-780A и Xario SSA-660A с конвексным датчиком с центральной частотой 6,0 МГц; конвексным датчиком внутриволостным; линейным датчиком с центральной частотой 12,0 МГц (доступы – трансабдоминальный, трансвагинальный, трансперинеальный).

Допплерометрия маточно-плодово-хориального плацентарного кровотока производилась с применением ультразвуковых аппаратов экспертного класса Volusson-730, PHILIPS HD11 (зав. отделения УЗИ: в ПЦ ККБ№2 – к.м.н. К.Е. Корчагина, в ПЦ ДККБ – И.Б. Васина).

В I-II триместрах беременности выполнялось УЗ-исследование кровотока в плаценте в центральной, двух парацентральных и двух краевых зонах на основе методик, предложенных МОНИИАИГ (Л.И. Титченко, Ж.Ю. Пырскова, М.А. Чечнева, И.П. Титченко, 2007). Оценивались индекс васкуляризации (VI, доля васкулярных элементов в конкретном объеме плаценты). Референтные значения VI: для центральной зоны плаценты -  $7,93 \pm 0,08$  (4,87-10,95), для парацентральной -  $6,45 \pm 0,06$  (3,33-9,66), для периферической -  $5,77 \pm 0,06$  (1,22-8,69).

При использовании трехмерной программы VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided Analysis), рассчитывался объем хориона.

При УЗИ применялись клинические протоколы и рекомендации международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG), внедрённые в России.

### **2.1.3. Оценка регуляторно-адаптивного статуса беременной**

Интегральная оценка регуляторно-адаптивного статуса беременной производилась на основании проведения пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), предложенной В.М. Покровским (1985, 2009). Проба выполнялась в I-II триместре беременности после получения информированного согласия женщины при отсутствии признаков субкомпенсации акушерской или экстрагенитальной патологии.

Использовалась установка «ВНС-Микро», к которой были подключены электрокардиографические электроды (прикреплялись к конечностям беременной мягкими «прищепками») и датчик дыхания (прикреплялся в области ноздрей). Полученные кардио-респираторные данные обрабатывались компьютерной программой «Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека».

Перед началом проведения пробы СДС записывались исходные данные (кардиоритмограмма, пневмограмма). Затем в течение 60 секунд беременной

предлагалось дышать в ритме, задаваемой компьютером по специально подобранной программе вплоть до достижения СДС.

Для анализа особенностей регуляторно-адаптивного статуса беременной на основании пробы СДС определяли следующие параметры (в минуту): исходную частоту сердечных сокращений, исходную частоту дыхания, минимальную и максимальную границу диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах, диапазон синхронизации (ДС) в кардиореспираторных циклах, длительность развития синхронизации (ДлР) в кардиоциклах, индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС), регуляторно-адаптивные возможности.

Индекс регуляторно-адаптивного статуса определялся на основании следующих расчетов:  $ИРАС = ДС / ДлР_{мин.гр.} \times 100$ , где

ДС – диапазон синхронизации,  $ДлР_{мин. гр}$  – длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона.

#### **Референсные значения ИРАС:**

- при ИРАС более 100 – регуляторно-адаптивные возможности организма высокие,
- при 50-99 – хорошие,
- при 25-49 – удовлетворительные,
- при 10-24 – низкие,
- при менее 9 – неудовлетворительные.

Графическое отображение кардиоритмограммы и пневмограммы представлены на рисунке 2.4.

Протокол тестирования СДС изображен на рисунке 2.5.



Рисунок 2.4. Графическое изображение кардиоритмограммы и пневмограммы (1 – кардиоритмограмма, вертикальные деления соответствуют частоте ритма сердца; 2 – пневмограмма, вертикальные деления соответствуют частоте дыхания)

Протокол тестирования: таблица проб			
Карточка №	105		
ФИО:	И-о И.П.		
Точная мин. частота СДС:	73	Грубая мин. частота СДС:	75
Точная макс. частота СДС:	87	Грубая макс. частота СДС:	78
Ширина диапазона	14		
Фоновая частота дыхания	18		
Фоновая ЧСС	72		
Количество проб	11		
Длительность развития СДС:			
- проба с минимальной частотой	15		
- проба с максимальной частотой	34		
Длительность СДС:			
- проба с минимальной частотой	12		
- проба с максимальной частотой	9		

Рисунок 2.5. Протокол тестирования СДС

#### 2.1.4. Статистический метод анализа данных

Для статистического анализа полученных результатов исследования использовались статистические пакеты Statistica 12.0, Microsoft Excel 2013. Рассчитывались: числовые характеристики вариационного ряда (N - число женщин; M – среднее (mean), m – стандартная ошибка среднего; достоверность различных выборок (p) по t – критерию Стьюдента; отношение шансов (odds ratio, «OR»), относительный риск (relative risk, RR) с 95% конфиденциальным интервалом (нижняя и верхняя границы, 95% конфиденциального интервала (confidence interval, CI), чувствительность (Se) и специфичность (Sp); число больных, которых необходимо лечить, (number needed to treat, NNT). При количестве наблюдений менее 10 критерий рассчитывался показатель хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса. Так же рассчитывались критерии силы связи между фактором риска и исходом (φ, Крамера, Чупрова), коэффициент корреляции Пирсона (r). При значении коэффициента корреляции  $0 < r \leq 0,2$  связь расценивалась как очень слабая, при  $0,2 < r \leq 0,5$  – слабая, при  $0,5 < r \leq 0,7$  – средняя, при  $0,7 < r \leq 0,9$  – сильная, при  $0,9 < r \leq 1$  - очень сильная.

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно поставленной цели и сформулированным задачам проспективно оценивались собственные клинико-инструментальные данные, проводилось сравнение полученных результатов между клиническими группами.

Средний возраст женщин ( $M \pm SD$ ) основной группы составил  $32,34 \pm 3,92$  лет, группы сравнения –  $32,89 \pm 5,19$  года, что было сопоставимо ( $p > 0,05$ ). Возраст женщин с ВРТ в целом был достоверно выше, чем в группе контроля –  $32,58 \pm 4,65$  vs.  $25,20 \pm 2,09$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.1).

Таблица 3.1.

Возраст женщин клинических групп

Параметр	Группы				Достоверность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 50	
	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Всего n=85		
	1	2	3	4	
Среднее	32,34286	32,88888889	32,58228	25,2037	t1-t2=0.53, p>0,05 t1-t4=9.96, p<0,05 t2-t4=9.37, p<0,05 t3-t4=12.50, p<0,05
Стандартная ошибка	0,662238	0,774089378	0,522958	0,283952	
Медиана	32	33	32	25	
Мода	31	35	35	25	
Стандартное отклонение	3,917854	5,192749413	4,648153	2,086612	
Минимум	24	23	23	20	
Максимум	40	44	44	29	

Возраст донора, яйцеклетка которого использовалась у женщин основной группы, составил  $29,41 \pm 3,52$  год ( $Me=30$ ,  $m=0.53$ ,  $Min=20$ ,  $Max=34$ ), что было достоверно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ), но достоверно меньше, чем у женщин основной группы ( $p < 0,05$ ). Таким образом, возрастной фактор у женщин основной группы (возраст беременной женщины и возраст донора) достоверно отличался от группы контроля, что

представляет значительный интерес для оценки и анализа исходов беременности.

При оценке менструального анамнеза (табл. 3.2) выяснилось, что возраст менархе был достоверно выше у женщин с ВРТ по сравнению с группой контроля:  $13,03 \pm 0,26$  vs.  $11,44 \pm 0,24$  лет ( $p < 0,05$ ). При внутригрупповом сравнении выяснилось, что у женщин основной группы менструальный возраст был наибольшим –  $13,81 \pm 0,37$  лет, что было значительно выше, чем в группе сравнения –  $12,25 \pm 0,25$  лет ( $p < 0,05$ ). Более того, у женщин с ВРТ частота менструально-овариальных нарушений была значительно выше, чем в группе контроля – 69% ( $n=22$ ) в основной группе и 74% ( $n=39$ ) в группе сравнения.

В настоящем исследовании выяснилось, что у женщин без ВРТ (группа контроля) возраст сексуального дебюта был достоверно ниже ( $18,57 \pm 0,4$  лет,  $p < 0,05$ ), чем у женщин с ВРТ ( $21,43 \pm 0,59$  лет); межгруппового различия в I и II группах не было.

При оценке контрацептивного анамнеза было выявлено, что несмотря на более зрелый возраст женщин с ВРТ в сравнении группой контроля, частота применения гормональной контрацепции (КОК) была сопоставима у женщин всех трёх клинических групп. Ни у одной женщины не было выявлено связи между нарушением менструально-овариальной функции и началом половой жизни, отменой КОК.

Таблица 3.2.

### Особенности менструального анамнеза

Параметр	Группы				Достоверность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 50	
	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Всего n=85		
	1	2	3	4	
Возраст менархе, $M \pm m$ (годы)	$13,81 \pm 0,37$	$12,25 \pm 0,25$	$13,03 \pm 0,26$	$11,44 \pm 0,24$	t1-t2=3.49, <b>p&lt;0,05</b> t1-t4= 5.37, <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=2.34,

					<b>p&lt;0,05</b> t3-t4=4.49, <b>p&lt;0,05</b>
Менструально- овариальные нарушения, n/%	22 69%	39 74%	61 72%	5 10%	t1-t2=0.47, p>0,05 t1-t4= 6.37, <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=8.6, <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=9.55, <b>p&lt;0,05</b>
Возраст полового дебюта, M±m (годы)	22,43±0,97	20,43±0,63	21,43±0,59	18,57±0,4	t1-t2=1.73, p>0,05 t1-t4= 3.68, <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=2.49, <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=4.01, <b>p&lt;0,05</b>
Применение КОК, n/%	6 19%	13 25%	19 22%	8 16%	t1-t2=0.64, p>0,05 t3-t4=0.92, p>0,05

При оценке гинекологического анамнеза у женщин контрольной группы было установлено, что, несмотря на спонтанно наступившую беременность, условно физиологическое её течение, в 44% (n=22) в анамнезе имелись воспалительные заболевания придатков матки. Тем не менее у женщин с ВРТ, как в I, так и II группах воспалительные процессы в придатках матки были у абсолютного числа женщин, что было достоверно выше (p<0,05), чем в группе контроля: 100% (n=32) и 100% (n=53). Более того, только у женщин с ВРТ воспалительный процесс мог носить острый характер, требовать лечения в условиях стационара. Отражением острого выраженного либо длительного воспалительного процесса придатков матки явилось наличие у 22% (n=7) в основной группе и 40% (n=21) женщин группы сравнения спаечного процесса в малом тазу (таб. 3.3), подтвержденного лапароскопически. У 9% (n=3) женщин основной группы в связи с наличием гидросальпинкса и непроходимости маточной трубы была выполнена тубэктомия.

В настоящем исследовании принципиальным моментом явился поиск потенциальных причин по снижению овариального резерва у женщин

основной группы. Оказалось, что при очевидно более высокой частоте имеющейся гинекологической патологии либо методов терапии у женщин основной группы (эндометриоза, СПКЯ, коагуляции очагов эндометриоза, эндоскопического лечение СПКЯ (диатермокаутеризация, дреллинг яичников), применения агонистов гонадолиберинов), достоверного отличия по частоте с группой сравнения выявлено не было.

Цистэктомия с коагуляцией ложа была произведена только у 25% (n=8) женщин основной группы, что достоверно отличалось от группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Несмотря на отсутствие значимых отличий в выявленной и верифицированной гинекологической патологии, частота первичного бесплодия у женщин основной группы была значительно выше (72%, n=23,  $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения – 34% (n=18). Данный результат является подтверждением и объяснением трудности в точном определении триггеров женского бесплодия, более всего – триггеров снижения овариального резерва.

Таблица 3.3.

#### Особенности гинекологического анамнеза

Параметр	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Достоверность отличий
Бесплодие первичное, n/%	23 72%	18 34%	t=3.69 p<0,05
Спаечный процесс малого таза, n/%	7 22%	21 40%	t=1.79 p>0,05
Эндометриоз, n/%	8 25%	14 26%	t=0.14 p>0,05
Коагуляция очагов эндометриоза, n/%	5 16%	7 13%	t=0.3 p>0,05
СПКЯ, n/%	17 53%	19 7%	t=1.57 p>0,05
Эндоскопическое лечение СПКЯ (диатермокаутеризация, дреллинг яичников),	10 31%	8 15%	t=1.69 p>0,05

n/%			
Применение агонистов гонадолиберинов	8 25%	10 19%	t=0.66 p>0,05
Тубэктомия, n/%	3 9%	0	t=1.82 p>0,05
Цистэктомия (с коагуляцией ложа)	8 25%	0	t=3.27 <b>p&lt;0,05</b>

При оценке экстрагенитального анамнеза представляли интерес факторы, которые могли быть связаны не только с нарушением регуляции репродуктивной функции, потребовавшей ЭКО, но и со снижением овариального резерва.

Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов, нейроциркуляторная дистония (НЦД) были выявлены в анамнезе у женщин всех клинических групп с сопоставимой частотой. Хронические воспалительные заболевания почек были достоверно чаще выявлены у женщин с ВРТ (в I, II группах в целом) – в 18% (n=15) vs. 6% (n=3) в группе контроля.

В сравнении с женщинами группы контроля у женщин с ВРТ достоверно чаще выявлялись избыток массы тела, гипотиреоз, хронические заболевания органов пищеварительного тракта, хронический вирусный гепатит С (с минимальной степенью активности).

Отличительной особенностью женщин основной группы было наличие перенесенных детских инфекций не только в тяжелой форме, но и в пубертатном периоде (у 13%, n=4).

Таблица 3.4.

## Особенности экстрагенитального анамнеза

Параметр	Группы				Достоверность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 50	
	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Всего n=85		
	1	2	3	4	
Тяжелое течение детских инфекций, перенесенных в пубертатном периоде	4 13%	0	4	0	t1-t2=2.14, <b>p&lt;0,05</b> t1-t4=2.14, <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=2.14, <b>p&lt;0,05</b>
Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов	5 16%	9 17%	14 16%	7 14%	t1-t2=0.16, p>0,05 t1-t4= 0.20, p>0,05 t2-t4=0.42, p>0,05 t3-t4=0.39, p>0,05
Хронические воспалительные заболевания почек	6 19%	9 16%	15 18%	3 6%	t1-t2=0.28, p>0,05 t1-t4=1.66, p>0,05 t2-t4=1.78, p>0,05 t3-t4=2.19, <b>p&lt;0,05</b>
Избыток массы тела	6 19%	8 15%	14	0	t1-t2=0.43, p>0,05 t1-t4= 2.72, <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=3.07, <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=4.09, <b>p&lt;0,05</b>
Нейроциркуляторная дистония (НЦД)	10 31%	15 28%	25 29%	12 24%	t1-t2=0.29, p>0,05 t1-t4= 0.71, p>0,05 t2-t4=0,5 p>0,05 t3-t4=0.69, p>0,05
Гипотиреоз	8 25%	9 17%	17 20%	0	t1-t2=0.87 p>0,05

					t1-t4= 3.27, <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=3.29, <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=4.61, <b>p&lt;0,05</b>
Хронические заболевания органов пищеварительного тракта	20 63%	19 36%	39 46%	11 22%	t1-t2=2.47, <b>p&lt;0,05</b> t1-t4= 3.91, <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=1.57, p>0,05 t3-t4=3.0, <b>p&lt;0,05</b>
Хронический вирусный гепатит С (минимальная степень активности)	9 28%	6 11%	15 18%	0	t1-t2=1.85, p>0,05 t1-t4= 3.54, <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=2.6, <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=4.27, <b>p&lt;0,05</b>

У женщин клинических групп были выявлены следующие мутации:

- гетерозигота FGB
- патологическая гомозигота FGB
- гетерозигота F2
- гетерозигота F13
- гетерозигота интегрин 2-а
- гетерозигота фибриназы
- гомозигота MTRr
- гетерозигота MTRR
- PAI-1
- гомозигота PAI-1
- гетерозигота MTR
- гетерозигота F7
- гетерозигота фибриногена
- гетерозигота MTHFR
- гомозигота MTHFR
- патологическая гомозигота (мутантная) фибриногена
- гетерозигота ITGA2
- гомозигота ITGA2
- гетерозигота ITGB3
- патологическая гомозигота интегрин-2-а

При оценке и анализе частоты выявления и варианта наследственной предрасположенности к тромбофилии (ТФ) было установлено, что у женщин с ВРТ (I, II группы) в целом частота выявления ТФ была практически в 4 раза выше (82%, n=80), чем в группе контроля - 22% (n=11) (табл. 3.5). Для женщин I и II групп достоверного отличия в частоте какого-либо варианта ТФ выявлено не было.

Таблица 3.5.

Частота выявления наследственной предрасположенности  
к тромбофилиям

	Группы				Достоверность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 50	
	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Всего n=85		
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	
Количество женщин, n/%	28 88%	42 79%	80 82%	11 22%	t1-t2=1.02, p>0,05 t1-t4= 7.91, <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=7.08, <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=8.42, <b>p&lt;0,05</b>

При оценке репродуктивного анамнеза (табл. 3.6) было установлено, что искусственные аборты были у женщин всех клинических групп, при этом частота в группе контроля была наибольшей (36%, n=18, p<0,05). У женщин I группы частота искусственных абортов была минимальной (6%, n=2), что объясняется проблемами с фертильностью, потребовавшей применения ВРТ и донорства яйцеклетки в частности. Самопроизвольные аборты были выявлены в анамнезе только у женщин II группы (6%, n=5).

Таблица 3.6.

Особенности репродуктивного анамнеза

Параметр	Группы				Достоверность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 50	
	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Всего n=85		
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	
Искусственные аборты	2 6%	6 11%	8 9%	18 36%	t1-t2=0.83, p>0,05 t1-t4= 3.71, <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=3.06, <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=3.55, <b>p&lt;0,05</b>

Самопроизвольные аборты	0	5 6%	5 10%	0	$t_{1-2}=2.35,$ $p<0,05$
-------------------------	---	---------	----------	---	-----------------------------

Несмотря на то, что у женщин I группы частота первичного бесплодия была достоверно выше (72%,  $p<0,05$ ) vs. 34% у женщин II группы (табл. 3.7), количество имеющихся попыток ЭКО было сопоставимо:  $2,74\pm 0,3$  vs.  $2,22\pm 0,27$ . Однако у женщин I группы максимальное число попыток ЭКО было 7 vs. 6 во II группе, и медиана (Me) составляла 2 попытки vs. 1 во II группе. Достоверного отличия в числе перенесенных эмбрионов не было найдено, что вполне объяснимо регламентированным в нашей стране (и за рубежом) количеством для переноса – не более двух эмбрионов.

Таблица 3.7.

Особенности репродуктивного анамнеза у женщин с ЭКО

Параметр	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Достоверность отличий
Бесплодие первичное, n/%	23 72%	18 34%	$t=3.69, p<0,05$
Количество попыток ЭКО			
Среднее	2,742857	2,228571	$t=1.26, p>0,05$
Стандартная ошибка	0,296599	0,272201	
Медиана	2	1	
Мода	1	1	
Стандартное отклонение	1,754706	1,610366	
Минимум	1	1	
Максимум	7	6	
Количество перенесенных эмбрионов			
Среднее	1,457143	1,457143	$t=0, p>0,05$
Стандартная ошибка	0,085434	0,11109	
Медиана	1	1	
Мода	1	1	
Стандартное отклонение	0,505433	0,657216	
Минимум	1	1	
Максимум	2	3	

### **3.1. Предпосылки для нарушения репродуктивной функции, потребовавшей ЭКО**

Учитывая наличие бесплодия у женщин I-II групп, нами была произведена попытка выявить доминирующий фактор бесплодия, потребовавший применения донорской программы – донорства яйцеклетки.

Оказалось, что у женщин как I, так и II групп частота предполагаемых причин бесплодия (трубный, эндокринный, смешанный фактор) были сопоставимы (табл. 3.8). Тем не менее, у женщин I группы частота эндокринного бесплодия была выше, чем во II группе: 78% (n=35) vs. 23% (n=12).

Таблица 3.8.

Предполагаемые причины бесплодия, потребовавшего ВРТ

Параметр	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Достоверность отличий
Бесплодие трубно-перитонеальное	4 13%	9 17%	t=0.57, p>0,05
Эндокринное	25 78%	12 23%	t=1.79, p>0,05
Смешанного генеза	3 9%	12 23%	t=1.72, p>0,05

При оценке частоты прекоцепционной подготовки (табл. 3.9) было установлено, что в отличие от I-II групп женщины III группы получали прекоцепционное консультирование и подготовку только в 18% (n=9), что свидетельствует о менее ответственном отношении к возможному наступлению беременности. У женщин I-II групп в программах ВРТ в абсолютном числе случаев назначались гестагены, эстрогены, антитромбоцитарные дезагреганты, фолиевая кислота. В 25% у женщин с ВРТ назначались низкомолекулярные гепарины (НМГ). Не было выявлено межгрупповое отличие в частоте назначения какого-либо препарата у женщин I и II групп, что могло бы повлиять на течение беременности. Тем не

менее, только у женщин I группы дозы гестагенов и эстрогенов были максимально допустимыми.

У женщин III группы при наличии преконцепционной подготовки назначалась только фолиевая кислота.

Таблица 3.9.

Особенности преконцепционной подготовки

Параметр	Группы				Достоверность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 50	
	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Всего n=85		
	1	2	3	4	
Преко́нцепцио́нное лечение	32 100%	53 100%	85 100%	9 18%	t1-t4=15.09 p<0,05 t2-t4= t1-t4=15.09 p<0,05 t3-t4= t1-t4=15.09 p<0,05
Препараты, назначенные для преко́нцепцио́нной подготовки					
Гестагены	32 100%	53 100%	85 100%	Не назначались	p<0,05
Эстрогены	32 100%	53 100%	85 100%		
Антитромбоцитарные дезагреганты	32 100%	53 100%	85 100%		
Поли­ви­та­ми­ны	32 100%	53 100%	85 100%	12 24%	t1-t4=12.58 p<0,05 t2-t4=12.58 p<0,05 t3-t4=12.58 p<0,05
Фо­ли­е­вая кислота	32 100%	53 100%	85 100%	12 24%	t1-t4=12.58 p<0,05 t2-t4=12.58 p<0,05 t3-t4=12.58 p<0,05
НМГ	8 25%	13 25%	21 25%	Не назначались	t1-t2=0.05 t1-t4=3.27, p<0,05 t2-t4=4.15, p<0,05 t3-t4=5.28, p<0,05

Таким образом, при оценке анамнестических данных было установлено, что для женщин, потребовавших ДЯ (I группа) были характерны более поздний возраст менархе ( $p < 0,05$ ), первичное бесплодие ( $p < 0,05$ ), детские инфекции в пубертатном периоде с тяжелым течением ( $p < 0,05$ ), большее число попыток ЭКО. Частота преконцепционной подготовки у женщин как I, так и II групп, была индивидуализирована в абсолютном числе случаев. У женщин III группы (условно здоровых, со спонтанно наступившей беременностью в естественном фертильном цикле) преконцепционная подготовка проводилась реже ( $p < 0,05$ ) и ограничивалась приёмом фолиевой кислоты, поливитаминов.

### ***3.2. Особенности течения беременности***

Несмотря на то, что у женщин I-II групп беременность была запланированной, желанной, в абсолютном числе случаев проводилась индивидуализированная преконцепционная подготовка, беременность носила осложненный характер. Так, в I триместре беременности (таблица 3.10) угрожающий самопроизвольный выкидыш был диагностирован у женщин I- II групп в абсолютном числе. Однако у 14% ( $n=7$ ) женщин III группы, несмотря на критерий включения «физиологическое течение беременности», были различные (ультразвуковые, клинические) признаки, свидетельствующие о незначительных маркерах угрожающего самопроизвольного выкидыша, не требующего госпитализации в стационар, дополнительного фармакологического лечения. Частота данного осложнения у женщин I-II групп была достоверно выше ( $p < 0,05$ ). У женщин I-II групп частота самопроизвольного выкидыша была сопоставима с частотой у женщин II группы. То есть у женщин I группы не установлено достоверное отличие в частоте угрожающего самопроизвольного выкидыша в сравнении с женщинами II группы.

Таблица 3.10.

## Осложнения I триместра беременности

Осложнения беременности	Группы				Достоверность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 50	
	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Всего n=85		
	1	2	3	4	
Угрожающий самопроизвольный выкидыш	32 100%	53 100%	85 100%	7 14%	t1-t4= 17.53 p<0,05 t2-t4=17.53 p<0,05 t3-t4=17.53 p<0,05

Более того, у женщин I и II групп в отличие от женщин группы контроля (III группы) частота начавшегося самопроизвольного выкидыша, УЗ- и клинические признаки отслойки хориона, синдрома гиперстимуляции яичников лёгкой степени (СГЯ), гипертрансаминаземии были сопоставимы ( $p>0,05$ ), как число потребовавшихся госпитализаций  $1,62\pm 0,1$  vs.  $1,74\pm 0,14$  дней ( $p>0,05$ ) (табл. 3.11). Однако частота перечисленных осложнений была выше у женщин I группы. У женщин группы контроля данные осложнения отсутствовали.

Требует дальнейшего изучения природа гипертрансаминаземии, выявленная у 34% женщин I группы и 30% женщин II группы. В рамках настоящего исследования не представилось возможным выяснить, являлась ли гипертрансаминаземия проявлением раннего токсикоза или же следствием комбинированной фармакотерапии, включающей гормонотерапию.

Таблица 3.11.

## Осложнения I триместра беременности у женщин с ЭКО

Параметр	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Достоверность отличий
Начавшийся самопроизвольный выкидыш	22 68.75%	27 50.94%	t=1.67 p>0,05
УЗ, клинические признаки отслойки хориона	12 38%	17 32%	t=0.51 p>0,05
СГЯ лёгкой степени	7 22%	9 17%	t=0.55 p>0,05
Гипертрансаминаземия	11 34%	16 30%	t=0.40 p>0,05
Число госпитализаций			
Среднее	1,617647	1,735294	t=0.66 p>0,05
Стандартная ошибка	0,103544	0,14198	
Медиана	2	2	
Мода	2	1	
Стандартное отклонение	0,603761	0,827879	
Минимум	1	1	
Максимум	3	4	

Отметим, что у женщин всех клинических групп в связи с наследственной предрасположенностью к тромбофилии гематологом были назначены низкомолекулярные гепарины (НМГ) (табл. 3.12). Было установлено, что женщинам с ВРТ (I-II группы) НМГ назначались значительно раньше, чем в группе контроля – в  $11,43 \pm 0,83$  vs.  $19,5 \pm 2,09$  недель. Более того, в I группе срок беременности, при котором женщинам впервые назначался НМГ, был достоверно меньше, чем во II группе, и составил  $8,22 \pm 0,44$  vs.  $14,23 \pm 1,32$  недель ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.12.

Срок беременности (недели) у женщин, которым НМГ были

впервые назначены при беременности

Параметр	Группы				Достоверность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 6	
	Группа I (основная) n=14	Группа II (сравнения) n= 18	Всего n=32		
	1	2	3	4	
Среднее	8,222222	14,22581	11,43103	19,5	t1-t4=5.27 p<0,05 t1-t2=4.94 p<0,05 t2-t4=2.22, p<0,05 t3-t4=3.58, p<0,05
Стандартная ошибка	0,441228	1,320402	0,830131	2,093641	
Медиана	8	13	9	18	
Мода	6	7	6	18	
Стандартное отклонение	2,292686	7,351688	6,322092	5,128353	
Минимум	6	4	4	14	
Максимум	12	28	28	28	

Учитывая преконцепционное лечение, назначение НМГ у женщин I-II групп, представлял интерес процесс формирования и функционирования маточно-хориального кровотока в I триместре беременности. Оказалось, что по результатам определения такого параметра доплерометрии маточно - плацентарного кровотока, как индекс васкуляризации VI, достоверных отличий у женщин всех клинических групп выявлено не было (табл. 3.13). Показатели доплерометрии в центральной, парацентральной и периферической зонах были сопоставимы и соответствовали нормальным значениям. Данный результат требует дальнейшего изучения в связи с тем, что у женщин со спонтанной беременностью, отсутствием преконцепционного консультирования в 82% показатели доплерометрии не отличались от результатов женщин с гестагенотерапией с преконцепционного периода, применения НМГ, эстрогенов.

Таблица 3.13.

Показатели доплерометрии маточно - плацентарного кровотока  
(индекс васкуляризации VI)  
в I триместре беременности.

Плацентарная зона	Группы				Достоверность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 50	
	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Всего n=85		
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	
<b>Центральная</b> <i>Норма = 7,93+0,08 (4,87-10,95)</i>					
Среднее	7,07875	6,67125	6,875	7,9975	t1-t2=0.39 p>0,05 t1-t4=1.02 p>0,05 t2-t4=1.38, p>0,05 t3-t4=1.72, p>0,05
Стандартная ошибка	0,700623	0,772462	0,506492	0,567277	
Медиана	6,3	5,55	5,75	8,55	
Минимум	4,95	4,7	4,7	5,95	
Максимум	10,32	10,06	10,32	10,32	
<b>Парацентральная</b> <i>Норма = 6,45+0,06 (3,33-9,66)</i>					
Среднее	7,02875	7,01625	7,0225	7,39875	t1-t2=0.01 p>0,05 t1-t4=0.31 p>0,05 t2-t4=0.32, p>0,05 t3-t4=1.72, p>0,05
Стандартная ошибка	0,9284	0,935132	0,636523	0,76671	
Медиана	7,8	7,8	7,8	7,8	
Минимум	3,56	3,46	3,46	4,52	
Максимум	9,5	9,5	9,5	9,5	
<b>Периферическая</b> <i>Норма = 5,77+0,06 (1,22-8,69)</i>					
Среднее	3,925714	4,178571	4,052143	4,232857	t1-t2=0.22 p>0,05 t1-t4=0.25 p>0,05 t2-t4=0.04, p>0,05 t3-t4=0.17, p>0,05
Стандартная ошибка	0,788908	0,828356	0,550638	0,925863	
Медиана	4,3	4,3	4,3	4,3	
Минимум	1,6	1,85	1,6	1,9	
Максимум	7,28	7,5	7,5	8,85	

Таким образом, было установлено, что для женщин с ВРТ характерны начавшийся самопроизвольный выкидыш, признаки отслойки хориона, синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) лёгкой степени, гипертрансаминаземия, независимо от того, использовалась ДЯ или нет.

I группе в I триместре беременности было характерно более раннее назначение НМГ, если они не были назначены в прекоцепционном периоде, -  $8,22 \pm 0,44$  недель в сравнении с  $14,23 \pm 1,32$  неделями во II группе ( $p < 0,05$ ) и  $19,5 \pm 2,09$  недель в группе контроля. Состояние маточно-хориального кровотока не зависело от способа наступления беременности и было сопоставимо у женщин всех клинических групп.

### 3.2.1 II триместр беременности

При оценке течения II триместра беременности (табл. 3.14) выяснилось, что значительные осложнения имелись только в I-II группах. Помимо симптомов угрожающего выкидыша у абсолютного числа женщин, начавшегося выкидыша у 28% ( $n=9$ ) женщин I группы и 23% ( $n=12$ ) женщин II группы ( $p > 0,05$ ), у женщин с ВРТ была диагностирована ИЦН. Однако ИЦН достоверно чаще выявлялась у женщин II группы (40%,  $n=21$ ,  $p < 0,05$ ), чем в I группе (6%,  $n=2$ ). Более того, у всех женщин I группы коррекция ИЦН была эффективно произведена с использованием акушерского пессария.

У 19% ( $n=10$ ) женщин II группы был применен пессарий, у 21% ( $n=11$ ) женщин коррекция ИЦН производилась с наложением швов на шейку матки. Срок беременности при диагностике ИЦН у женщин II группы была несколько выше. В настоящем исследовании было установлено, что при наличии ИЦН, требующей наложения швов на шейку матки, срок беременности диагностики ИЦН и наложения швов мог отличаться в несколько недель. Так, срок беременности при диагностике ИЦН у женщин II группы составил  $20,44 \pm 0,74$  недель (vs.  $17,5 \pm 2,5$  недель в I группе), а срок при наложении швов –  $21,39 \pm 0,66$  недель, что объясняется необходимостью лечения вагинита/цервицита или вследствие кровомазания.

В настоящем исследовании было выявлено, что в отличие от женщин III группы у женщин I и II групп с сопоставимой частотой (16% и 25% соответственно) по УЗИ до 20 недель беременности была диагностирована

хроническая плацентарная недостаточность: срок беременности составил  $18,44 \pm 0,38$  и  $17,93 \pm 0,32$  недель соответственно.

Отметим, что II триместр беременности у женщин I-II групп так же, как и I триместр, осложнился гипертрансаминаземией. При этом частота выявления гипертрансаминаземии у женщин I группы значительно возросла, составила 84% (n=27), что было достоверно больше, чем в I триместре, и достоверно выше, чем у женщин II группы во II триместре (38%, n=20,  $p < 0,05$ ). Данный результат требует дальнейшего изучения, подробного анализа используемых фармакопрепаратов, длительности и кратности их применения, что не входило в рамки настоящего исследования.

Инфекционно-воспалительные осложнения II триместра (бактериурия, вагинит, цервицит) выявлялись у женщин I-II групп с сопоставимой частотой. Тем не менее, именно вагинит и цервицит требовали отсрочки в наложении швов на шейку матки у женщин II группы с ИЦН.

Женщины I-II группы во II триместре беременности также требовали госпитализации в стационар вследствие гестационных осложнений. Однако достоверного отличия в числе госпитализаций выявлено не было:  $1,12 \pm 0,08$  vs.  $1,17 \pm 0,09$  дней.

Табл. 3.14.

Осложнения II триместра беременности

Параметр	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Достоверность отличий
Угрожающий самопроизвольный аборт	32 100%	53 100%	$p > 0,05$
Начавшийся самопроизвольный аборт	9 28%	12 23%	$t=0.56$ $p > 0,05$
ИЦН	2 6%	21 40%	$t=4.19$ $p < 0,05$
• Разгружающий акушерский пессарий	2 6%	10 19%	$t=1.84$ $p > 0,05$

• Наложение швов на шейку матки	0	11 21%	t=3.73 p<0,05
<b>Срок беременности при диагностике ИЦН</b>			
Среднее	17,5	20,44444	t=1.13 p>0,05
Стандартная ошибка	2,5	0,74633	
Медиана	17,5	21	
Мода	-	20	
Стандартное отклонение	3,53553390593274	3,166409	
Минимум	15	15	
Максимум	20	28	
<b>Срок беременности при лечении ИЦН</b>			
Среднее	17,5	21,38889	t=1.50 p>0,05
Стандартная ошибка	2,5	0,662432	
Медиана	17,5	22	
Мода	-	22	
Стандартное отклонение	3,53553390593274	2,810461	
Минимум	15	17	
Максимум	20	28	
УЗ-признаки хронической плацентарной недостаточности до 20 недель	5 16%	13 25%	t=1.02 p>0,05
<b>Срок беременности при диагностированной ХрПН до 20 недель</b>			
Среднее	18,44444	17,92857	t=1.04 p>0,05
Стандартная ошибка	0,376796	0,322495	
Медиана	19	18	
Мода	19	18	
Стандартное отклонение	1,130388	1,206666	
Минимум	16	16	
Максимум	20	20	
• НГ I А степени	5 16%	11 21%	t=0.60 p>0,05
• НГ I Б степени	0	1 2%	t=1.01 p>0,05
• Маловодие	0	2 4%	t=1.44 p>0,05
Гипертрансаминаземия	27 84%	20 38%	t=5.04 p<0,05
Бактериурия	6	9	t=0.21 p>0,05

	19%	17%	
Вагинит	4 13%	13 35%	t=1.45 p>0,05
Цервицит	2 6%	7 13%	t=1.10 p>0,05
<b>Число госпитализаций в гинекологическое отделение, отделение акушерской патологии беременных</b>			
Среднее	1,117647	1,166667	t=0.40 p>0,05
Стандартная ошибка	0,080547	0,090388	
Медиана	1	1	
Мода	1	1	
Стандартное отклонение	0,332106	0,383482	
Минимум	1	1	
Максимум	2	2	

Таким образом, II триместр беременности в I группе отличался достоверным увеличением числа женщин с гипертрасаминаземией (84%), достоверно меньшим числом женщин с ИЦН, тем более требующих хирургическую коррекцию.

Для женщин с ВРТ, независимо от использования ДЯ или нет, установлена вероятность развития хронической плацентарной недостаточности (нарушения маточно-плодово-плацентарной гемодинамики, маловодия) со II триместра беременности: в  $18,44 \pm 0,38$  недель у женщин с ДО и в  $17,93 \pm 0,32$  недель у женщин без ДО.

### 3.2.2. III триместр беременности.

При оценке течения III триместра беременности было обращено внимание на наличие УЗ-признаков хронической плацентарной недостаточности у 38% (n=12) женщин в I группе и 57% (n=30) женщин во второй группе. Несмотря на то, что данные значения сопоставимы (p>0,05), отметим, что частота во II группе была выше, и срок беременности при впервые выявленной плацентарной недостаточности во II триместре был

достоверно меньше –  $23,76 \pm 0,82$  недель vs.  $26,35 \pm 0,91$  недель в I группе ( $p < 0,05$ ).

Было выявлено, что у женщин I-II групп были не только УЗ-признаки маловодия и нарушений маточно-плодово-плацентарной гемодинамики, но и ЗРП у 6% (n=2) женщин в I группе и 11% (n=6) во II группе.

У женщин I и II групп беременность в III триместре осложнилась с сопоставимой частотой такими серьёзными осложнениями, как внутрипеченочный холестааз, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия. Однако преэклампсия с ранним началом (6%, n=3) и тяжелым течением (10%, n=5) осложнила беременность только у женщин II группы, что потребовало родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Инфекционно-воспалительные осложнения (бактериурия, цервицит, вагинит) были выявлены с сопоставимой частотой. Однако у женщин II группы частота цервицита и вагинита была больше, чем в I группе. Также и частота преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) была выше у женщин II группы – 23% (n=12) vs. 13% (n=4). Однако достоверных отличий в частоте ПРПО и в сроке беременности данного осложнения ( $33,9 \pm 0,31$  vs.  $32,79 \pm 0,76$  недель,  $p > 0,05$ ) выявлено не было.

Табл. 3.15.

Осложнения III триместра беременности

Параметр	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Достоверность отличий
УЗ-признаки хронической плацентарной недостаточности	12 38%	30 57%	t=1.75 p>0,05
Срок беременности при первой диагностике			
Среднее	26,35	23,7619	t=2.11 p<0,05
Стандартная ошибка	0,909815	0,822032	
Медиана	28	22	
Мода	30	21	

Стандартное отклонение	4,068816	3,767025	
Минимум	20	20	
Максимум	32	32	
• НГ I А степени	4 13%	11 21%	t=1.02 p>0,05
• НГ I Б степени	2 6%	10 19%	t=1.845 p>0,05
• НГ II степени	6 19%	9 17%	t=0.21 p>0,05
• ЗРП	2 6%	6 11%	t=0.83 p>0,05
• Маловодие	2 6%	7 13%	t=1.10 p>0,05
Внутрипечёночный холестаза беременных	3 9%	6 11.32%	t=0.29 p>0,05
Преэклампсия	9 28%	15 28%	t=0.02 p>0,05
• Ранняя преэклампсия	0	3 6%	t=1.78 p>0,05
• Поздняя преэклампсия	9 28%	12 23%	t=0.56 p>0,05
• Умеренная преэклампсия	9 28%	10 19%	t=0.96 p>0,05
• Тяжелая преэклампсия	0	5 10%	t=2.35 p>0,05
Гестационная артериальная гипертензия	3 9%	5 10%	t=0.01 p>0,05
Бактериурия	9 28%	15 28%	t=0.02 p>0,05
Вагинит	7 22%	17 32%	t=1.05 p>0,05
Цервицит	3 10%	13 25%	t=1.93 p>0,05
ПРПО	4 13%	12 23%	t=1.24 p>0,05
<b>Срок беременности при ПРПО</b>			
Среднее	33,895	32,78947	t=1.36 p>0,05
Стандартная ошибка	0,3049	0,755405	
Медиана	34	34	
Мода	34	34	
Стандартное	1,3289	3,292735	

отклонение			
Минимум	32	25	
Максимум	36	36	

Таким образом, III триместр беременности у женщин с ВРТ отличался УЗ-маркерами хронической плацентарной недостаточности (не только маловодия, нарушений маточно-плодово-плацентарной гемодинамики, но и ЗРП) у женщин I и II групп с сопоставимой частотой ( $p > 0,05$ ), более поздним сроком появления при дебюте во II триместре у женщин с ДО, чем без ДО ( $26,35 \pm 0,91$  недель vs.  $23,76 \pm 0,82$  недель,  $p < 0,05$ ).

У женщин с ДО, в отличие от женщин без ДО, беременность не осложнилась тяжелой ПЭ, либо ранним дебютом ПЭ.

У женщин с ВРТ, независимо от наличия или отсутствия ДО, беременность была ассоциирована с риском серьезных осложнений - внутрипеченочным холестазом беременных, преэклампсией, гестационной артериальной гипертензией.

Достоверных отличий в частоте бактериурии, цервицита, вагинита, ПРПО и в сроке беременности при ПРПО у женщин как с ДО, так и без ДО выявлено не было.

### ***3.3. Особенности интегральной оценки регуляторно-адаптивных возможностей организма (результаты проведения пробы сердечно-дыхательного синхронизма)***

Согласно поставленным задачам на основании полученных результатов пробы сердечно-дыхательного синхронизма мы рассматривали особенности интегральной оценки регуляторно-адаптивных возможностей организма в I и II триместрах беременности, учитывая особенности наступления беременности, выявленные осложнения гестации (табл. 3.16).

Выяснилось, что ни у одной женщины индекс регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС) не был менее 9. Следовательно, у обследованных женщин ни в одном случае в I-II триместрах регуляторно-адаптивные возможности организма не были оценены как «неудовлетворительные».

В I триместре беременности ИРАС более 100 (что соответствует высокому качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма) был выявлен у женщин всех клинических групп с сопоставимой частотой – 31% (n=10), 23% (n=12) и 24% (n=12) соответственно.

У женщин группы контроля в отличие от женщин с ВРТ ИРАС был расценен только в двух вариантах – «высокий» (более 100) у 24% (n=12) женщин и как «хороший» (50-99) у 76% (n=38) женщин.

У женщин I группы показатель ИРАС в диапазоне 50-99 был выявлен у 44% (n=14) женщин, что было сопоставимо не только с III группой, но и со II группой (42%, n=22, p>0,05). ИРАС в диапазоне 25-49 был выявлен у 25% (n=8) женщин, что было так же сопоставимо с результатами женщин II группы (32%, n=18, p>0,05).

ИРАС в диапазоне 10-24 был выявлен только у женщин II группы в 4% (n=2).

Таким образом, проба СДС выявила достоверные отличия в уровне ИРАС организма женщин II группы, которые в 4% были расценены как низкие.

Во II триместре беременности были выявлены значительные изменения.

Так, выявлено достоверное уменьшение доли женщин с ИРАС в диапазоне более 100 в I группе (31%→9%, t=2.26, p<0,05), во II группе (23%→4%, t=2.99, p<0,05).

В III группе достоверно увеличилось число женщин с диапазоном ИРАС 25-49 (0%→16%, t=3.09, p<0,05).

Также только у женщин II группы выявлены показатели ИРАС в диапазоне 10-24, отмечено достоверное увеличение доли женщин с подобными показателями (4%→15%,  $t=2.03$ ,  $p<0,05$ ).

Значит, для женщин всех клинических групп проба СДС выявила достоверное снижение ИРАС. Наихудшие показатели были отмечены у женщин II группы, несмотря на то, что «неудовлетворительные» показатели не выявлены ни у одной женщины. Полученные результаты требуют дальнейшего анализа, поиска ассоциаций с особенностями гестационного периода, исходами беременности и родов, что будет представлено в следующей главе.

Табл. 3.16.

Результаты оценки пробы СДС

ИРАС (индекс регуляторно- адаптивных возможностей организма)	Группы				Достовер- ность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 50	
	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Всего n=85		
	1	2	3		
<b>I триместр беременности</b>					
>100 (высокие)	10 31%	12 23%	22 26%	12 24%	t1-t2=0.86 <b>p&gt;0,05</b> t1-t4=0.71 <b>p&gt;0,05</b> t2-t4=0.16 <b>p&gt;0,05</b> t3-t4=0.24 <b>p&gt;0,05</b>
50 – 99 (хорошие)	18 44%	22 42%	30 35%	38 76%	t1-t2=1.33 <b>p&gt;0,05</b> t1-t4=1.85 t2-t4=3.80 <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=5.11 <b>p&lt;0,05</b>
25 – 49 (удовлетвори- тельные)	8 25%	17 32%	25 29%	0	t1-t2=0.71 <b>p&gt;0,05</b> t1-t4=3.27 <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=5.0 <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=5.95

					<b>p&lt;0,05</b>
10 – 24 (низкие)	0	2 4%	2	0	t1-t2=1.44 <b>p&gt;0,05</b> t2-t4=1.44 <b>p&gt;0,05</b> t3-t4=1.44 <b>p&gt;0,05</b>
< 9 (неудовлетвори- тельные)	Не выявлено				
<b>II триместр беременности</b>					
>100 (высокие)	3 9% t Iтриместр-II триместр= <b>2.26</b> , <b>p&lt;0,05</b>	2 4% t Iтриместр-II триместр= <b>2.9</b> <b>9, p&lt;0,05</b>	5 6%	8 16% t Iтриместр-II триместр = <b>1.01</b> , <b>p&gt;0,05</b>	t1-t2=0.97 <b>p&gt;0,05</b> t1-t4=0.91 <b>p&gt;0,05</b> t2-t4=2.11 <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=1.75 <b>p&gt;0,05</b>
50 – 99 (хорошие)	15 47% t Iтриместр-II триместр= <b>0.75</b> , <b>p&gt;0,05</b>	25 47% t Iтриместр-II триместр = <b>0.59</b> , <b>p&gt;0,05</b>	40 47%	34 68% t Iтриместр-II триместр = <b>0.89</b> , <b>p&gt;0,05</b>	t1-t2=0.03 <b>p&gt;0,05</b> t1-t4= 1.92 <b>p&gt;0,05</b> t2-t4=2.19 <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=2.45 <b>p&lt;0,05</b>
25 – 49 (удовлетвори- тельные)	14 44% t Iтриместр-II триместр= <b>1.61</b> , <b>p&gt;0,05</b>	18 34% t Iтриместр-II триместр = <b>0.21</b> , <b>p&gt;0,05</b>	32 38%	8 16% t Iтриместр-II триместр = <b>3.09</b> , <b>p&lt;0,05</b>	t1-t2=0.90 <b>p&gt;0,05</b> t1-t4= 2.72 <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=2.16 <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=2.93 <b>p&lt;0,05</b>
10 – 24 (низкие)	0	8 15% t Iтриместр-II триместр = <b>2.03</b> , <b>p&lt;0,05</b>	8 9%	0	t1-t2=3.07 <b>p&lt;0,05</b> t2-t4=3.07 <b>p&lt;0,05</b> t3-t4=2.97 <b>p&lt;0,05</b>
< 9 (неудовлетвори- тельные)	Не выявлено				

В заключение настоящей главы необходимо представить оценку исхода родов для женщины, особенностей родоразрешения. Данная оценка будет

носить несколько условный характер, так как с учетом бесплодия, необходимости применения ВРТ, неоднократных попыток ЭКО, предпочтение отдавалось родоразрешению путем кесарева сечения при наличии показаний.

Если женщины III группы были в абсолютном числе случаев родоразрешены через естественные родовые пути, то женщины I и II групп были аналогично родоразрешены в 72% (n=23) и 61% (n=32) случаев соответственно (табл. 3.17). При оценке родов не было выявлено достоверного отличия в продолжительности периодов родов, объеме кровопотери, особенностях течения раннего послеродового периода.

Табл. 3.17.

Метод родоразрешения

Метод	Группы				Достоверность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 50	
	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Всего		
	1	2	3		
Роды через естественные родовые пути	23 72%	32 61%	55 65%	50 100%	t1-t2=1.10 p>0,05 t1-t4=3.54 p<0,05 t2-t4=5.90 p<0,05
КС	9 28%	21 40%	30 35%	0	t3-t4=6.81 p<0,05

При оценке показаний к кесареву сечению (табл. 3.18) было выявлено, что для женщин I группы основным показанием явились маркеры хронической гипоксии плода при наличии маловодия в 22% (n=7). Другим показанием в двух случаях (6%) явилось настойчивое желание женщины с учётом её возраста, предстоящих первых родов при беременности с ДО. В отличие от женщин II группы не было таких показаний, как косое положение плода, ПОНРП, предлежание плаценты, тяжелое течение преэклампсии, ПРПО и отсутствие эффекта от родовозбуждения.

Таким образом было установлено, что для женщин I группы необходимость в родоразрешении путём операции кесарева сечения значительно ниже, чем у женщин II группы. При этом в целом частота КС у женщин с ВРТ была достоверно выше, чем в группе контроля: 35% (n=30) vs. 0% за счёт женщин II группы, где частота КС составляла 40% (n=21, p<0,05).

Табл. 3.18.

Показания к кесареву сечению

Параметр	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Достоверность отличий
Возрастная первородящая+ЭКО+настойчивое желание женщины	2 6%	3 6%	t=0.11 p>0,05
Косое положение плода	0	1 2%	t=1.01 p>0,05
ПОНРП	0	1 2%	t=1.01 p>0,05
Предлежание плаценты	0	2 4%	t=1.44 p>0,05
Преэклампсия тяжёлой степени	0	5 10%	t=2.35 p<0,05
ПРПО и отсутствие эффекта от родовозбуждения	0	4 8%	t=2.08 p<0,05
Хроническая гипоксия плода + маловодие	7 22%	5 10%	t=1.49 p>0,05

При оценке срока родоразрешения выяснилось отсутствие достоверности различий у женщин всех групп (табл. 3.19). Несмотря на то, что у женщин с ВРТ были в 13% (n=11) преждевременные роды, частота была сопоставима у женщин I и II групп.

Табл. 3.19.

Срок беременности при родоразрешении

Параметр	Группы				Достоверность отличий
	ВРТ			Группа III (контроль) n= 50	
	Группа I (основная) n=32	Группа II (сравнения) n= 53	Всего n=85		

	1	2	3	4	
Среднее	38,22222	38,93333	38,77778	39,2	t1-t2=1.27 p>0,05 t1-t4=1.96 p>0,05 t2-t4=0.84 p>0,05 t3-t4=1.04 p>0,05
Стандартная ошибка	0,475553	0,293705	0,382319	0,138962	
Медиана	38	38	38	39	
Стандартное отклонение	3,190105	1,970233	2,669537	0,761124	
Минимум	35	34	35	38	
Максимум	39	39	39	40	
Доношенная беременность	29 91%	45 85%	74 87%	50 100%	t1-t2=0.80, p>0,05 t1-t4=1.82 p>0,05 t2-t4=3.07 p<0,05
Преждевременные роды	3 10%	8 15%	11 13%	нет	t3-t4=3.55 p<0,05

Оценка состояния новорожденного не являлась предметом изучения настоящего исследования. Отметим, что весо-ростовые показатели новорожденного, оценка по шкале Апгар, оценка неонатологом соответствовали сроку беременности, патологии, потребовавшей ургентного родоразрешения. Ни в одном случае состояние плода не было оценено как средней степени тяжести либо тяжелое, потребовавшее наблюдения в палате интенсивной или реанимационной терапии.

Таким образом, в ходе проведенного исследования были выполнены задачи 1 и 2: выявлены особенности течения беременности у женщин с ЭКО в зависимости от применения донорства ооцитов, определены в I-III триместрах беременности прогностически значимые маркеры осложнённого исхода беременности и родов для женщин с ЭКО с применением донорства ооцитов.

В главе IV будет представлен анализ полученных данных, установлены взаимосвязи между различными параметрами и особенностями осложнений гестации, адаптационно-регуляторными особенностями организма, методом родоразрешения.

## ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе диссертационного исследования, выполненного с января 2014 по декабрь 2016 года на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, были проведены:

- анализ частоты беременности, наступившей и прогрессирующей после ВРТ с применением ДО;

- сравнительный анализ течения беременности и родов, адаптационно-регуляторных особенностей женщин в зависимости от того, беременность наступила с использованием ВРТ: с донорством ооцитов и ЭКО без донорских программ, или спонтанно в естественном менструальном цикле (проспективное исследование);

- установлены прогностически значимые факторы осложнений гестации в I-III триместрах, ассоциированных с осложненным исходом беременности и родов (ретроспективно);

- анализ информационной значимости различных диагностических критериев, позволяющих с учётом особенностей течения беременности в I-III триместрах у женщин с донорством ооцитов прогнозировать исход беременности и родов;

- ретроспективное исследование «случай-контроль».

При формировании клинических групп выяснилось, что за текущий период отмечена тенденция к увеличению числа беременных женщин, которым требовалась госпитализация в акушерско-гинекологическое отделение в связи с осложнениями гестации (с 1131 до 1434), числа повторных госпитализаций с 240 до 435. При сравнительной характеристике

доли женщин в зависимости от срока беременности, нуждающихся в госпитализации в связи с угрожающим выкидышем, было установлено, что наибольшая частота госпитализаций соответствовала сроку беременности 6-7 недель (25%) и 5-6 недель (23%). Частота госпитализаций после 9-10 недель составляла уже 9%. Доля женщин со сроком беременности от 11-12 недель до 16-19 недель была не более 5% (рис. 4.1).

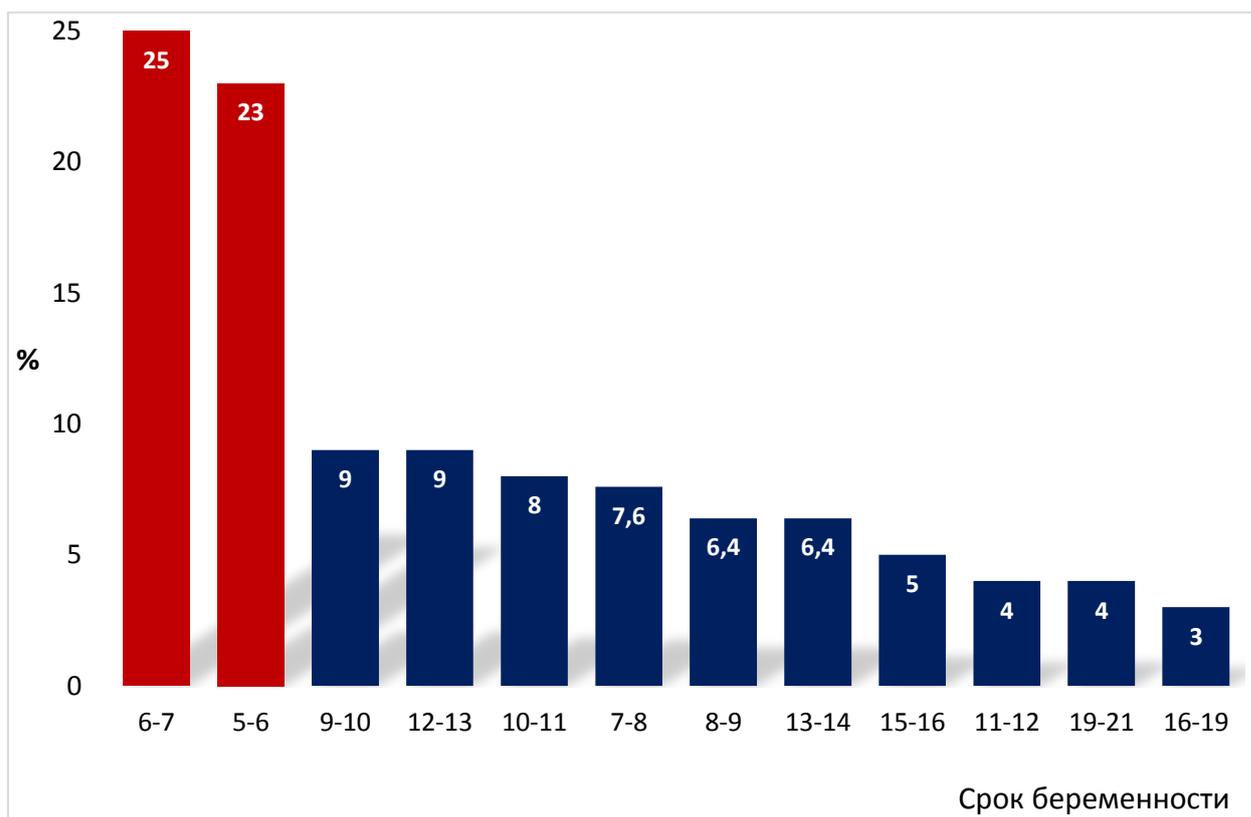


Рис. 4.1. Сравнительная характеристика доли женщин (%) с различным сроком беременности, потребовавших госпитализации в связи с угрожающим выкидышем

За указанный период отмечено увеличение числа женщин с прогрессирующей беременностью после ВРТ со 120 в 2014 году до 160 в 2016 году.

В настоящем исследовании женщины были распределены на три клинические группы в зависимости от наступления беременности благодаря ВРТ. В основную группу были включены женщины с прогрессирующей беременностью после донорства ооцитов - ДО (n=32); в группу сравнения – женщины с прогрессирующей беременностью после ЭКО без донорства

ооцитов и других донорских программ (n=53); в группу контроля (n=50) – условно здоровые женщины со спонтанно наступившей беременностью в естественном менструальном цикле, с физиологическим течением беременности и родов.

На основании полученных данных нами были проанализированы возможные связи между особенностью осложнений беременности и адаптационно-регуляторными особенностями организма в I-II триместрах беременности, с обоснованием выбранного метода родоразрешения у женщин после ЭКО с донорством ооцитов в зависимости от изучаемых параметров при беременности.

Так, согласно полученным данным возраст женщин ( $M \pm SD$ ), которым потребовалось применение ВРТ, был значительно выше ( $32,58 \pm 4,65$  лет,  $p < 0,05$ ), чем в группе контроля ( $25,20 \pm 2,09$  лет). Достоверного отличия между возрастом женщин, потребовавших ДЯ ( $32,34 \pm 3,92$  года), и возрастом женщин с ЭКО без ДЯ ( $32,89 \pm 5,19$  года) выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Однако для оценки течения беременности нам было важно уточнить возраст донора яйцеклетки, который равнялся  $29,41 \pm 3,52$  годам. Данный результат продемонстрировал, возраст донора яйцеклетки оказался значительно выше, чем у женщин в группе контроля ( $p < 0,05$ ), но достоверно ниже, чем у женщин с ДО ( $p < 0,05$ ).

Также было установлено, что для женщин, потребовавших ВРТ, характерен более высокий возраст менархе ( $13,03 \pm 0,26$  лет), чем у женщин со спонтанно наступившей беременностью ( $11,44 \pm 0,24$  лет,  $p < 0,05$ ). Более того, для женщин с ДО возраст менархе был достоверно выше ( $13,81 \pm 0,37$  лет), чем у женщин с ЭКО без ДО ( $12,25 \pm 0,25$  лет,  $p < 0,05$ ).

Более того, у женщин с ВРТ (I-II группы) частота менструально-овариальных нарушений была значительно выше, чем в группе контроля: 69% (n=22) в основной группе и 74% (n=39) в группе сравнения. Отсутствовала достоверность отличий при сравнении частоты менструально-овариальных нарушений в анамнезе у женщин с ДО с женщинами с ЭКО без

ДО: OR=0.790 [95%CI 0.301 -2.073], RR=0.934 [95%CI 0.703-1.241], NNT=20.683, Se=0.361, Sp=0.583.

В сравнении с условно-здоровыми женщинами со спонтанно наступившей беременностью (III группа, контроль) у женщин с ДО отмечено достоверное отличие: OR=19.8 [95%CI 6.033-64.985], RR=6.875 [95%CI 2.898-16.308], NNT=1.702, Se=0.815, Sp=0.818.

Однако у женщин с ЭКО без ДО (II группа) частота менструально-овариальных нарушений была ещё более выражена в сравнении с условно-здоровыми женщинами со спонтанно наступившей беременностью- 74% , чем у женщин с ДО : OR=25.071 [95%CI 8.283-75.887], RR=7.358 [95%CI 3.154-17.166], NNT=1.573, Se=0.886, Sp=0.763.

У женщин с ДО возраст сексуального дебюта ( $22,43 \pm 0,97$ ), как и у женщин с ЭКО без ДО ( $20,43 \pm 0,63$ ), был достоверно выше, чем у женщин со спонтанно наступившей беременностью ( $18,57 \pm 0,4$ ). В настоящем исследовании ассоциаций с возрастом сексуального дебюта и необходимостью применения донорства ооцитов выявлено не было. Тем не менее в последующих исследованиях данный аспект представляет интерес для обоснования и возможного объяснения сниженного овариального резерва и возраста сексуального дебюта.

Связи между предпочтительным методом контрацепции и необходимостью применения ДО у женщин в настоящем исследовании выявлено не было.

Заслуживает внимания анализ гинекологического анамнеза. Отличительной особенностью женщин с ДО было превосходство частоты первичного бесплодия по сравнению с женщинами с ЭКО без ДО и Я: OR=4.969 [95%CI 1.907-12.947], RR=2.116 [95%CI 1.372-3.265], NNT=2.638, Se=0.561, Sp=0.795.

Была установлена средняя связь между первичным бесплодием и необходимостью ДО (табл. 4.1): критерий Хи-квадрат = 11.486 ( $p < 0,01$ ).

Таблица 4.1.

Взаимосвязь между первичным бесплодием и донорством ооцитов и эмбрионов в сравнении с женщинами без ДО

<b>Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска</b>		
<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Уровень значимости</b>
Критерий Хи-квадрат	11.486	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	10.018	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	11.782	$p < 0,01$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.00084	$p < 0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 15.44</i>		
<b>Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом</b>		
<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Сила связи*</b>
Критерий $\phi$ Критерий $V$ Крамера Критерий $K$ Чупрова**	0.368	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.345	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.488	относительно сильная

В начале нашего исследования мы предполагали, что у женщин с ДО будут достоверно чаще преобладать эндоскопические (коагуляция ткани яичника) или фармакологические методы лечения, которые и будут объяснять в какой-то мере снижение овариального резерва. Однако, вопреки нашим гипотезам, у женщин с ДО были выявлены в анамнезе только кисты яичников, потребовавшие эндоскопических хирургических манипуляций, но с коагуляцией ложа удалённой кисты:  $NNT=4.0$ ,  $Se=1.0$ ,  $Sp=0.688$ ; установлена относительно сильная связь между цистэктомией в анамнезе и

необходимостью ДО (табл. 4.2): критерий Хи-квадрат = 14.627 ( $p < 0,01$ ). Не было выявлено аналогичных связей, ожидаемых, предполагаемых нами, между спаечным процессом малого таза, коагуляцией очагов эндометриоза, эндометриозом, СПКЯ, диатермокаутеризацией или дреллингом ткани яичника у женщин с СПКЯ, применением агонистов гонадолиберина, тубэктомии и необходимостью донорства ооцитов.

Данный результат требует дальнейшего изучения, так как в настоящее исследование были включены женщины, которым было произведено ЭКО с донорством ооцитов.

Таблица 4.2.

Взаимосвязь между цистэктомией в анамнезе и донорством ооцитов в сравнении с женщинами без ДО

<b>Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска</b>		
<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Уровень значимости</b>
Критерий Хи-квадрат	14.627	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	11.841	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	NaN	$p > 0,05$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.00022	$p < 0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 3.01</i>		
<b>Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом</b>		
<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Сила связи*</b>
Критерий $\phi$ Критерий $V$ Крамера Критерий $K$ Чупрова**	0.415	относительно сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона	0.383	средняя

(C)		
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.542	относительно сильная

*NaN (англ. Not-a-Number, «нечисло»)*

При оценке экстрагенитального анамнеза было установлено, что только для женщин с ДО было характерно наличие тяжелого течения детских инфекций, перенесенных в пубертатном периоде: NNT=8.0, Se=1.0, Sp=0.654 в сравнении с группой контроля.

Установлена средняя связь между тяжелым течением детских инфекций, перенесенных в пубертатном периоде, и необходимостью ДО (табл. 4.3): критерий Хи-квадрат = 6.952 ( $p < 0,01$ ). Учитывая отсутствие данного осложнения у женщин II и III групп, OR и RR определить не представилось возможным.

Таблица 4.3.

Взаимосвязь между тяжелым течением детских инфекций, перенесенных в пубертатном периоде, и донорством ооцитов и эмбрионов в сравнении с женщинами без ДО

<b><i>Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска</i></b>		
<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Уровень значимости</b>
Критерий Хи-квадрат	6.952	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	4.444	$p < 0,05$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	NaN	$p > 0,05$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.01776	$p < 0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 1.51</i>		

<i>Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом</i>		
<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Сила связи*</b>
Критерий $\phi$ Критерий $V$ Крамера Критерий $K$ Чупрова**	0.286	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.275	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.389	средняя

*NaN (англ. Not-a-Number, «нечисло»)*

Избыточная масса тела была выявлена только у женщин I-II групп. Достоверного преимущества в частоте избытка массы тела выявлено не было: OR=1.298 [95%CI 0.406-4.155], RR=1.242 [95%CI 0.472-3.255], NNT=27.355, Se=0.429, Sp=0.634.

Аналогичные данные получены при анализе частоты гипотиреоза: OR=1.504 [95%CI 0.517-4.380], RR=1.472 [95%CI 0.632-3.428], NNT=12.471, Se=0.471, Sp=0.647.

При анализе репродуктивного анамнеза выяснилось, что только у 6% женщин II группы в анамнезе имелись самопроизвольные выкидыши. Как и говорилось в предыдущей главе, женщины с ДО, вероятнее всего, не имели выкидышей в анамнезе в связи с значительными нарушениями репродуктивной функции, что явилось причиной первичного бесплодия у 72% женщин.

Достоверного отличия в количестве попыток ЭКО выявлено не было. То есть для женщин, потребовавших донорства ооцитов, частота безуспешных попыток ЭКО не превосходила таковую по сравнению с женщинами без донорства ооцитов. Да, максимально число попыток ЭКО у женщин с донорством ооцитов было 7, Me=2, а для женщин с ЭКО без донорства ооцитов максимально число попыток ЭКО – 6, Me=1. Тем не

менее, среднее значение оказалось сопоставимым у женщин обеих групп:  $2,74 \pm 0,3$  vs.  $2,23 \pm 0,27$ ,  $p > 0,05$ .

Несмотря на то, что у женщин с ДО достоверно чаще выявлены в анамнезе факторы, влияющие преимущественно на эндокринную регуляцию репродуктивной функции, при анализе предполагаемых причин бесплодия, потребовавших ВРТ, достоверного отличия также не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Для женщин с ЭКО, независимо от необходимости донорства ооцитов, частота выявления трубно-перитонеального, эндокринного или смешанного фактора бесплодия были сопоставимы (рис. 4.2).

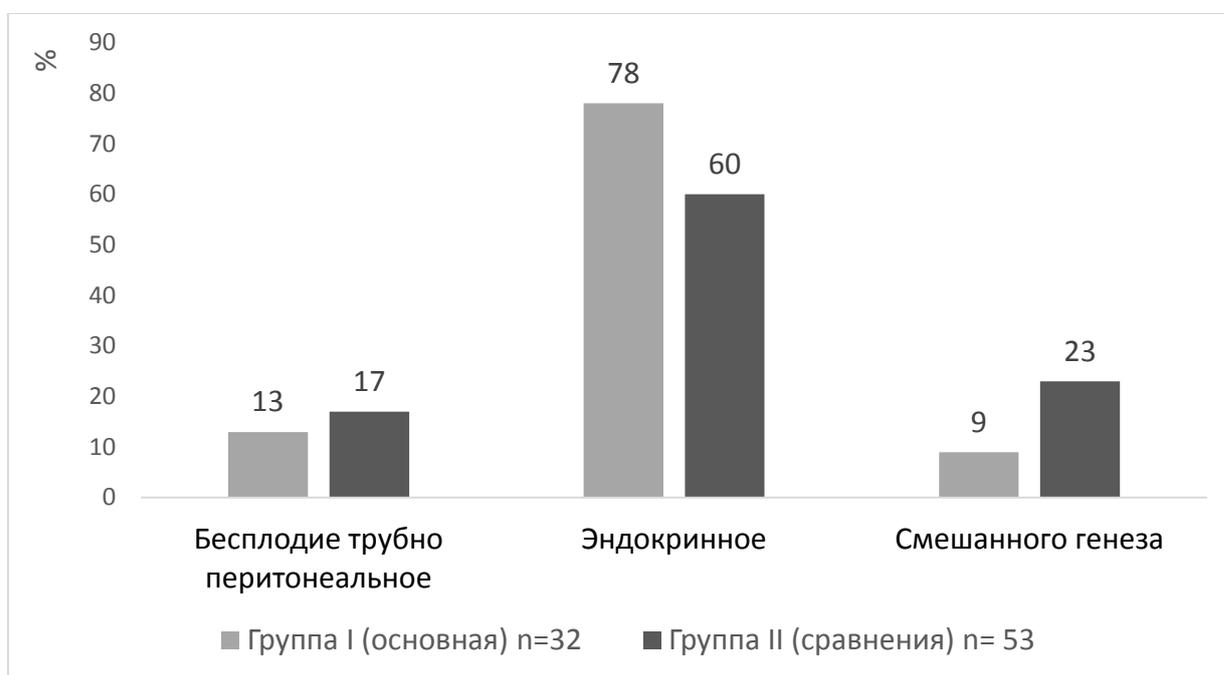


Рисунок 4.2. Частота предполагаемых причин бесплодия у женщин I и II групп.

Представляет значительный интерес анализ прекоцепционного консультирования у женщин всех клинических групп. Установлено, что женщины, которым предстояло ЭКО, в абсолютном числе были заинтересованы в наступлении беременности, в 100% выполняли все назначения акушеров-гинекологов. Таким образом, у женщин с ВРТ, независимо от ДО или без него в 100% проводилась прекоцепционная подготовка. У женщин без ВРТ прекоцепционная подготовка осуществлялась только значительно реже, у 18% женщин ( $p < 0,05$ ).

Более того, прекоцепционная подготовка у женщин с ВРТ, независимо от наличия или отсутствия ДО, была индивидуализирована и включала назначение гестагенов, эстрогенов, НМГ, антитромбоцитарных дезагрегантов, фолиевой кислоты и поливитаминов (рис. 4.3. – 4.4).

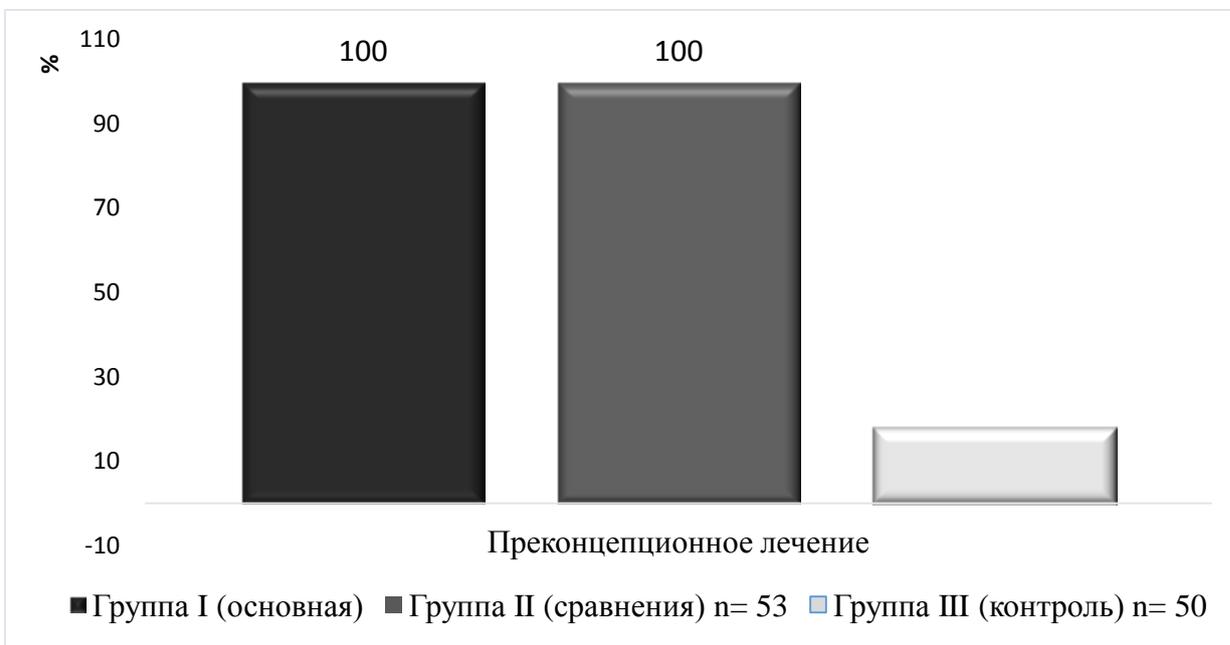
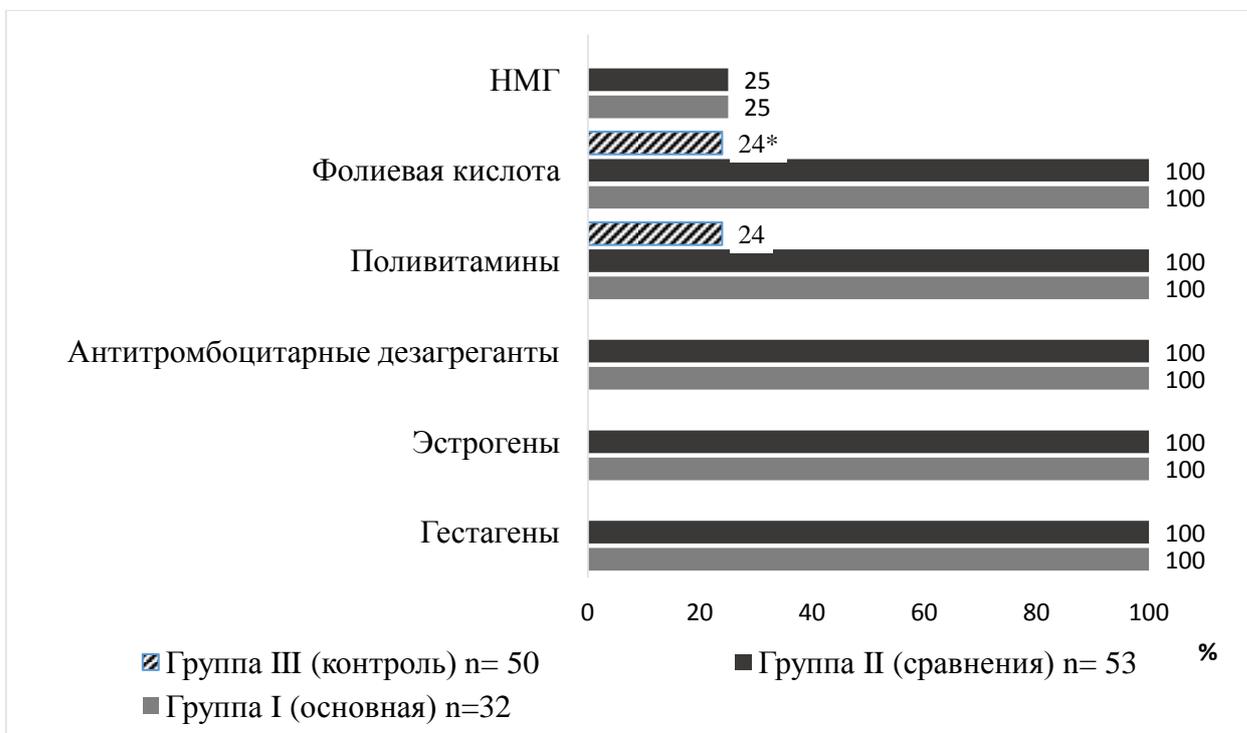


Рисунок 4.3. Частота проведения прекоцепционного лечения.



\* -  $p < 0,05$

Рисунок 4.4. Частота применения различных препаратов в прекоцепционном периоде.

Таким образом, невозможно однозначно предполагать, каково будет течение беременности, если она была запланированной, желанной, наступившей на фоне приёма женских половых гормонов, улучшения реологических и агрегатных состояний крови, профилактики дефицита фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии (I-II группы), или наступившей спонтанно, незапланированно, у 82% женщин условно-здоровых, но без преемупционной подготовки.

В настоящем исследовании было установлено, что у женщин I-II групп осложнения I триместра беременности по частоте были практически сопоставимы.

При сравнении особенностей течения беременности в различные триместры беременности у женщин с ВРТ независимо от донорства ооцитов (у женщин I-II групп) было установлено значительно большая частота и вариабельность осложнений, чем у женщин группы контроля (табл. 4.4).

Так, единственным значительным осложнением беременности у женщин III группы был угрожающий самопроизвольный выкидыш в I триместре у 14 % (n=7) и во II триместре беременности, в то время как у женщин I-II группы данное осложнение было диагностировано у 100% женщин.

Таблица. 4.4.

Сила связи между наличием ВРТ и осложнениями беременности,  
независимо от наличия или отсутствия ДО

Фактор риска	Критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			Критерий оценки силы связи между фактором риска и исходом					
	$\chi^2$	$\chi^2$ с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера (двусторонний)	Критерии силы связи (Ф, V, К)	Сила связи	Коэффициент сопряженности Пирсона (С)	Сила связи	Нормированное значение коэффициента Пирсона (С')	Сила связи
<b>I триместр беременности</b>									
Начавшийся выкидыш <i>Минимальное значение ожидаемого явления - 18.15</i>	45.246 p<0,01	42.787 p<0,01	0.00000 p<0,05	0.579	относительно сильная	0.501	относительно сильная	0.709	сильная
Отслойка хориона <i>Минимальное значение ожидаемого явления - 10.74</i>	21.726 p<0,01	19.750 p<0,01	0.00000 p<0,05	0.401	относительно сильная	0.372	средняя	0.527	относительно сильная
СГЯ <i>Минимальное значение</i>	10.677 p<0,01	8.951 p<0,01	0.00051 p<0,05	0.281	средняя	0.271	средняя	0.383	средняя

<i>ожидаемого явления</i> - 5.93									
Гипертрансаминаземия <i>Минимальное значение ожидаемого явления</i> - 10.00	19.853 p<0,01	17.917 p<0,01	0.00000 p<0,05	0.383	средняя	0.358	средняя	0.506	относительно сильная
<b>II триместр</b>									
Начавшийся выкидыш <i>Минимальное значение ожидаемого явления</i> - 7.78	14.628 p<0,01	12.808 p<0,01	0.00003 p<0,05	0.329	средняя	0.313	средняя	0.442	относительно сильная
ИЦН	16.308 p<0,01	14.450 p<0,01	0.00001 p<0,05	0.348	средняя	0.328	средняя	0.464	относительно сильная
Для ХрПН до 20 недель <i>Минимальное значение ожидаемого явления</i> - 6.67	12.217 p<0,01	10.453 p<0,01	0.00014 p<0,05	0.301	средняя	0.288	средняя	0.407	относительно сильная
Гипертрансаминаземия <i>Минимальное значение ожидаемого явления</i> - 17.41	42.413 p<0,01	40.012 p<0,01	0.00000 p<0,05	0.561	относительно сильная	0.489	относительно сильная	0.691	сильная
<b>III триместр</b>									
ХрПН <i>Минимальное значение ожидаемого явления</i>	35.863 p<0,01	33.595 p<0,01	0.00000 p<0,05	0.515	относительно сильная	0.458	относительно сильная	0.648	сильная

- 15.56									
Внутрипеченочный холестаза Минимальное значение ожидаемого явления - 3.33	5.672 p<0,05	4.098 p<0,05	0.02612 p<0,05	0.205	средняя	0.201	средняя	0.284	средняя
ПЭ Минимальное значение ожидаемого явления - 8.89	17.170 p<0,01	15.293 p<0,01	0.00000 p<0,05	0.357	средняя	0.336	средняя	0.475	относительно сильная
Гестационная артериальная гипертензия Минимальное значение ожидаемого явления - 2.96	5.002 p<0,05	3.456 p>0,05	0.02580 p<0,05	0.192	слабая	0.189	слабая	0.267	средняя

Критерии  $\varphi$  -  $\varphi$ -критерий,  $V$

- критерий Крамера,

$K$  – критерий Чупрова

$C$  - коэффициент сопряженности Пирсона

$\chi^2$ -Хи-квадрат

Степень связи ВРТ с различными осложнениями беременности представлена в таблице 4.5-4.6 в порядке возрастания значимости.

Таблица 4.5.

Степень связи ВРТ с различными осложнениями беременности в порядке возрастания значимости (хи-кадрата)

Осложнения беременности в различные триместры	$\chi^2$	$\chi^2$ с поправкой Йетса
Гестационная артериальная гипертензия (III триместр беременности)	5,002	3,456
Внутрипеченочный холестаза (III триместр беременности)	5,672	4,098
СГЯ (I триместр беременности)	10,677	8,951
Для ХрПН до 20 недель (II триместр беременности)	12,217	10,453
Начавшийся выкидыш (II триместр беременности)	14,628	12,808
ИЦН (II триместр беременности)	16,308	14,450
ПЭ (III триместр беременности)	17,170	15,293
Гипертрансаминаземия (I триместр беременности)	19,853	17,917
Отслойка хориона (I триместр беременности)	21,726	19,750
ХрПН (III триместр беременности)	35,863	33,595
Гипертрансаминаземия (II триместр беременности)	42,413	40,012
Начавшийся выкидыш (I триместр беременности)	45,246	42,787

Таблица 4.6.

Степень связи ВРТ с различными осложнениями беременности  
в различные гестационные сроки  
в порядке возрастания значимости (хи-кадрата)

Осложнения беременности в различные триместры	$\chi^2$	$\chi^2$ с поправкой Йетса
I триместр беременности		
СГЯ	10.677	8.951
Гипертрансаминаземия	19.853	17.917
Отслойка хориона	21.726	19.750
Начавшийся выкидыш	45.246	42.787
II триместр беременности		
Для ХрПН до 20 недель	12.217	10.453
Начавшийся выкидыш	14.628	12.808
ИЦН	16.308	14.450
Гипертрансаминаземия	42.413	40.012
III триместр беременности		
Гестационна артериальная гипертензия	5.002	3.456
Внутрипеченочный холестаза	5.672	4.098
ПЭ	17.170	15.293
ХрПН	35.863	33.595

При сравнении особенностей течения беременности у женщин I и II групп были получены следующие данные.

Обращает на себя внимание наличие у женщин I-II группы с сопоставимой частотой таких осложнений, как начавшийся самопроизвольный выкидыш, УЗ- и клинические признаки отслойки хориона, СГЯ лёгкой степени и гипертрансаминаземия. Если начавшийся самопроизвольный выкидыш с признаками отслойки хориона или без них СГЯ лёгкой степени были ожидаемы, то выявление гипертрансаминаземии у 34% (n=11) женщин I группы и 30% (n=16) женщин II группы требуют дальнейшего изучения. Выявленная гипертрансаминаземия могла быть проявлением раннего токсикоза. Однако выявление гипертрансаминаземии во II триместре беременности у 84% (n=27) женщин I группы и 38% (n=20) женщин II группы уже не укладывается в критерии раннего токсикоза и

могут рассматриваться как вероятная реакция на массивную фармакотерапию как в преконцепционном периоде, так и в течение беременности.

Отметим ещё раз, что ДО не сопровождалось более частой госпитализацией женщин в I триместре беременности и было сопоставимо с частотой у женщин во II группе:  $1,62 \pm 0,10$  vs.  $1,74 \pm 0,14$  ( $p > 0,05$ ). При этом абсолютное число госпитализаций было меньше, чем у женщин II группы.

Также заслуживает внимания назначение у части женщин НМГ не в преконцепционном периоде, а в I триместре беременности. Так, наследственная предрасположенность к тромбофилии и коагуляционные нарушения были впервые диагностированы у 14 женщин I группы, 18 женщин II группы и 6 женщин III группы. Срок беременности при впервые назначенных НМГ у этих женщин составил более 6 недель. Срок беременности у женщин в I группе был наименьший и составил  $8,22 \pm 0,44$  недель, что было достоверно меньше, чем во II группе -  $14,23 \pm 1,32$  недель ( $p < 0,05$ ) и в III группе - 19,5 недель ( $p < 0,05$ ). Отметим, что максимальный срок беременности при впервые назначенных НМГ в I группе был 12 недель, а во II и III группах – 28 недель. К сожалению, до настоящего времени исследование наследственных факторов предрасположенности к ТФ не является обязательным при подготовке к беременности и постановке на учёт в женскую консультацию. В рамках настоящего исследования не представляется возможным точно утверждать, что несвоевременная диагностика наследственной предрасположенности к ТФ и, соответственно, запоздалое назначение НМГ является объяснением возникших гестационных осложнений. Этот вопрос требует дальнейшего изучения. Тем более, что сегодня существуют методы доклинической диагностики плацентарной недостаточности с самых ранних этапов.

В настоящем исследовании при функциональной оценке маточно-хорионального кровотока в I триместре беременности на основании

доплерометрии маточно-плацентарного кровотока, индекса васкуляризации VI достоверных отличий у женщин всех клинических групп выявлено не было (рис. 4.5). Таким образом, проведение преконцепционного лечения либо его отсутствие не отразились на показателях доплерометрии в I триместре беременности. Можем предположить, что несмотря на отягощенный репродуктивный анамнез женщин I-II групп, потребовавшие ВРТ с ДО в I группе, назначение гестагенов, эстрогенов, поливитаминов у женщин I-II группы, индивидуализированные подходы к ЭКО способствовали развитию маточно-хорион/плацентарного кровотока, сопоставимого по данным доплерометрии (оценке индекса васкуляризации, VI) с женщинами контрольной группы. Напомним, что 82% женщин группы контроля (III группы) преконцепционного консультирования и лечения не получали.

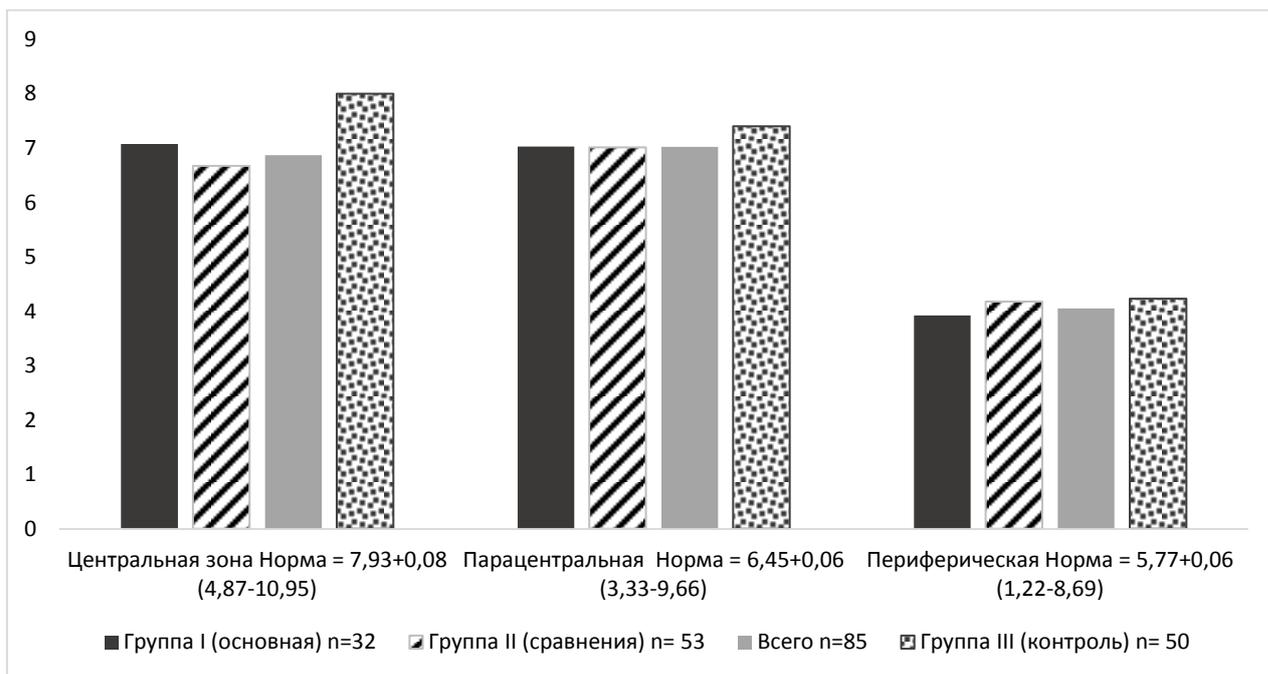


Рис. 4.5. Сравнение индекса васкуляризации (VI) в I триместре беременности у женщин всех клинических групп.

Течение II триместра беременности охарактеризовалось осложнениями только у женщин с ВРТ как в I, так и II группах. Осложнениями явились не

только угроза выкидыша у 100% женщин, но и начавшийся выкидыш у 28% женщин I группы и 23% женщин II группы ( $p>0,05$ ).

Представляет интерес наличие ИЦН. Как мы и предполагали ранее, у женщин с ДО, вероятнее всего, основной причиной бесплодия являлся эндокринный фактор, обусловленный низким овариальным резервом.

Действительно, ИЦН значительно чаще была диагностирована у женщин II группы (40%,  $n=21$ ,  $p<0,05$ ). В I группе ИЦН была выявлена только у двух женщин, что составило 6%. Далее, у женщин с ДО коррекция ИЦН была эффективно достигнута наложением акушерского разгружающего pessaria. Срок диагностики ИЦН и установки pessaria был одним и тем же, что означает отсутствие таких осложнений, как цервицит, вагинит, кровомазание и т.д.

Только у 19% ( $n=10$ ) женщин II группы использовался pessарий. 21% ( $n=11$ ) женщин потребовалась хирургическая коррекция ИЦН (наложение швов на шейку матки). У женщин II группы срок беременности при диагностике ИЦН составил  $20,44\pm 0,72$  недель, что было достоверно позже, чем у женщин с ДО ( $17,5\pm 2,5$  недель в I группе). Срок беременности, в котором были достигнуты условия для наложения швов (лечение цервицита, вагинита), составил  $21,39\pm 0,66$  недель. Таким образом, в настоящем исследовании на основании меньшего срока беременности при диагностике ИЦН и отсутствии признаков инфекционно-воспалительного процесса в шейке матки, влагалища мы можем предположить, что ИЦН у женщин с ДО имеет преимущественно эндокринный генез (недостаточность). При оценке значимости ВРТ на риски ИЦН в зависимости от наличия донорства ооцитов выяснилось, что у женщин с ВРТ без ДО (II группа) данная связь значительно выше, чем у женщин с ДО (I группа) (табл. 4.7).

Таблица. 4.7.

Взаимосвязь между ВРТ без донорства ооцитов и эмбрионов и ИЦН в сравнении с женщинами с ДО.

<b><i>Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска</i></b>		
<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Уровень значимости</b>
Критерий Хи-квадрат	11.259	p<0,01
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	9.632	p<0,01
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	13.117	p<0,01
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.00081	p<0,05
<b><i>Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом</i></b>		
<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Сила связи*</b>
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.364	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.342	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.484	относительно сильная

Также представляла интерес УЗ-диагностика только у женщин I и II групп хронической плацентарной недостаточности (ХрПН) с сопоставимой частотой (16% и 25% соответственно) до 20 недель беременности. У женщин I группы она была выявлена в 18,44±0,38 недель беременности, во II группе - в 17,93±0,32 недель беременности. Несмотря на то, что частота выявления

ХрПН и срок беременности при первичной диагностике был сопоставим, обращает внимание наличие УЗ-признаков у женщин I-II групп не только нарушений гемодинамики маточно-плацентарной, но и у женщин II группы нарушений плодово-плацентарной гемодинамики у 1% женщин и маловодия у 2% женщин. Несмотря на малочисленность женщин с данной патологией, полученные результаты требуют индивидуальной лечебной тактики и динамического контроля эффективности лечения у данных женщин. Таким образом, в настоящем исследовании подтверждены данные о том, что у женщин с ВРТ во II триместре беременности возможны проявления ХрПН, которые диагностировать клинически невозможно в данном сроке.

При оценке гипертрансаминаземии, как говорилось ранее, отмечено увеличение данного осложнения у женщин с ВРТ. Однако во II триместре частота гипертрансаминаземии у женщин с ДО была многократно выше, не только по сравнению с I триместром беременности, но и с частотой у женщин II группы. В I группе частота гипертрансаминаземии составила 84%, у женщин II группы – 38% ( $p < 0,05$ ). Чем обусловлен такой рост, убедительно обосновать в рамках настоящего исследования не представлялось возможным. Однако это может явиться предметом последующих исследований.

Достоверного отличия в количестве госпитализаций у женщин I группы ( $1,12 \pm 0,08$  дней) и II группы ( $1,17 \pm 0,09$  дней) во II триместре беременности также выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При оценке течения беременности было установлено характерное более раннее появление УЗ-маркеров ХрПН у женщин I группы, что составило  $23,76 \pm 0,82$  недель в сравнении с  $26,35 \pm 0,91$  недель в II группе ( $p < 0,05$ ). В III триместре беременности у женщин I-II групп были помимо УЗ-признаков маловодия, нарушений маточно-плодово-плацентарной гемодинамики была выявлена ЗРП у 6% женщин в I группе и 11% во II группе. Более того, во II группе у 6% женщин была диагностирована

преэклампсия с ранним началом и тяжелым течением у 10% женщин, что явилось показанием к досрочному родоразрешению путем кесарева сечения.

Такие осложнения, как внутripеченочный холеста́з, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, инфекционно-воспалительные осложнения (бактериурия, цервицит, вагинит) в I и II группах в III триместре беременности были выявлены с сопоставимой частотой. Несмотря на то, что частота ПРПО у женщин II группы была выше и составила 23%, а в I группе 13% ( $p > 0,05$ ), достоверных отличий в сроке беременности установлено не было ( $33,9 \pm 0,31$  vs.  $32,79 \pm 0,76$  недель,  $p > 0,05$ ).

Следовательно, III триместр беременности у женщин с ДО отличался более ранним появлением УЗ-маркеров ХрПН, однако менее осложненным течением беременности, чем у женщин с ВРТ без донорства ооцитов.

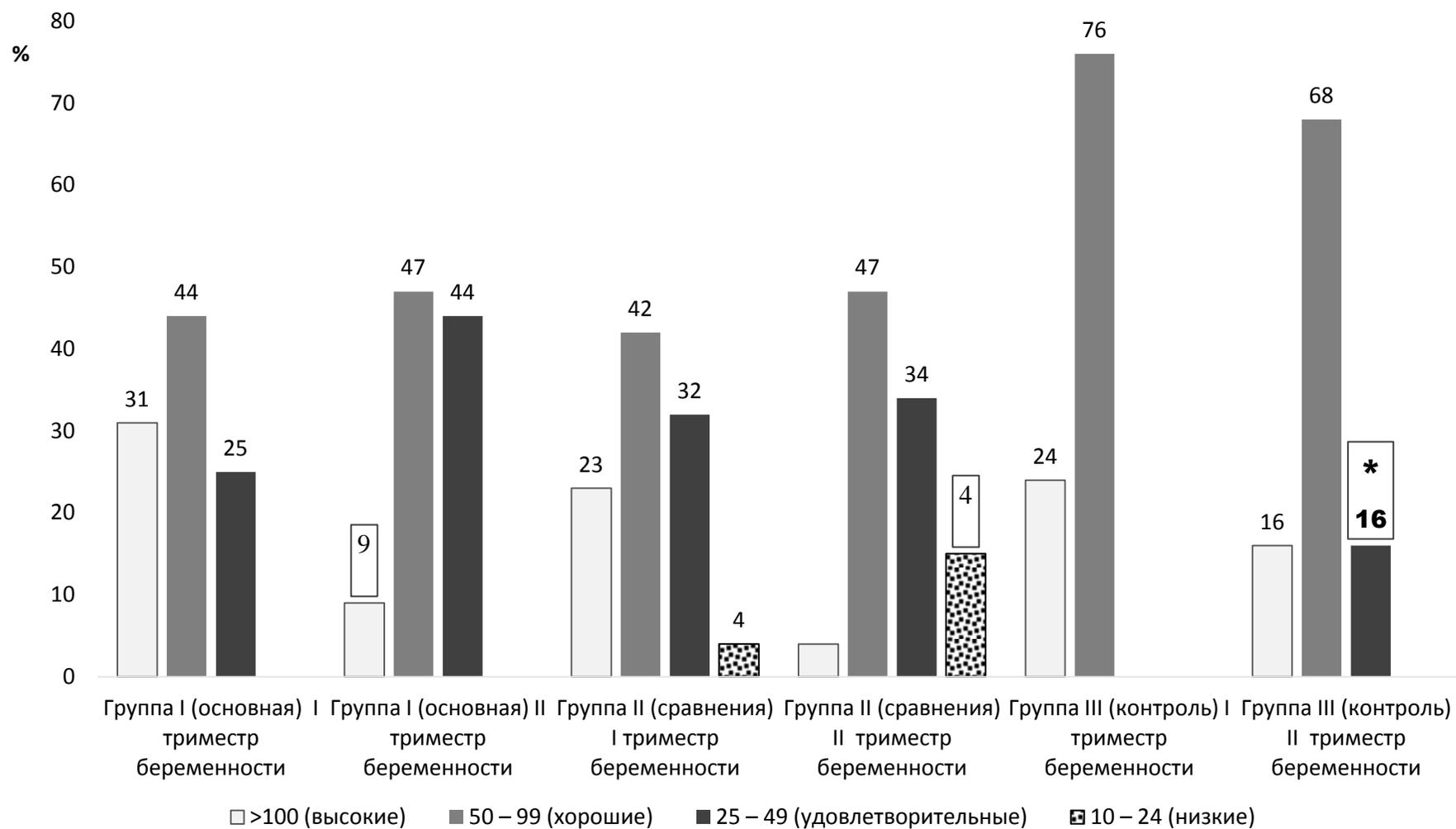
Согласно поставленным задачам нами была определена *роль пробы СДС* не только в интегральной оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма женщины, но и выявлена взаимосвязь с осложнениями гестации.

Так, нами были получены различные показатели ИРАС у женщин всех клинических групп в различные сроки беременности (I-II триместры) (рис. 4.6).

В ходе настоящего исследования было установлено отсутствие у женщин клинических групп индекса регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС) менее 9 в I-II триместрах, что соответствовало «неудовлетворительным» регуляторно-адаптивным возможностям организма.

В I триместре беременности «высокое» качество регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС более 100) было выявлено у женщин всех клинических групп с сопоставимой частотой (рис. 4.7).

Отметим, что для женщин группы контроля, в отличие от женщин с ВРТ, ИРАС имел только две интерпретации – «высокую» (более 100) у 24% женщин и «хорошую» (50-99) у 76% женщин.



\* -  $p < 0,05$

Рисунок. 4.6. Динамика изменения ИРАС у женщин всех клинических групп в I-II триместрах беременности.

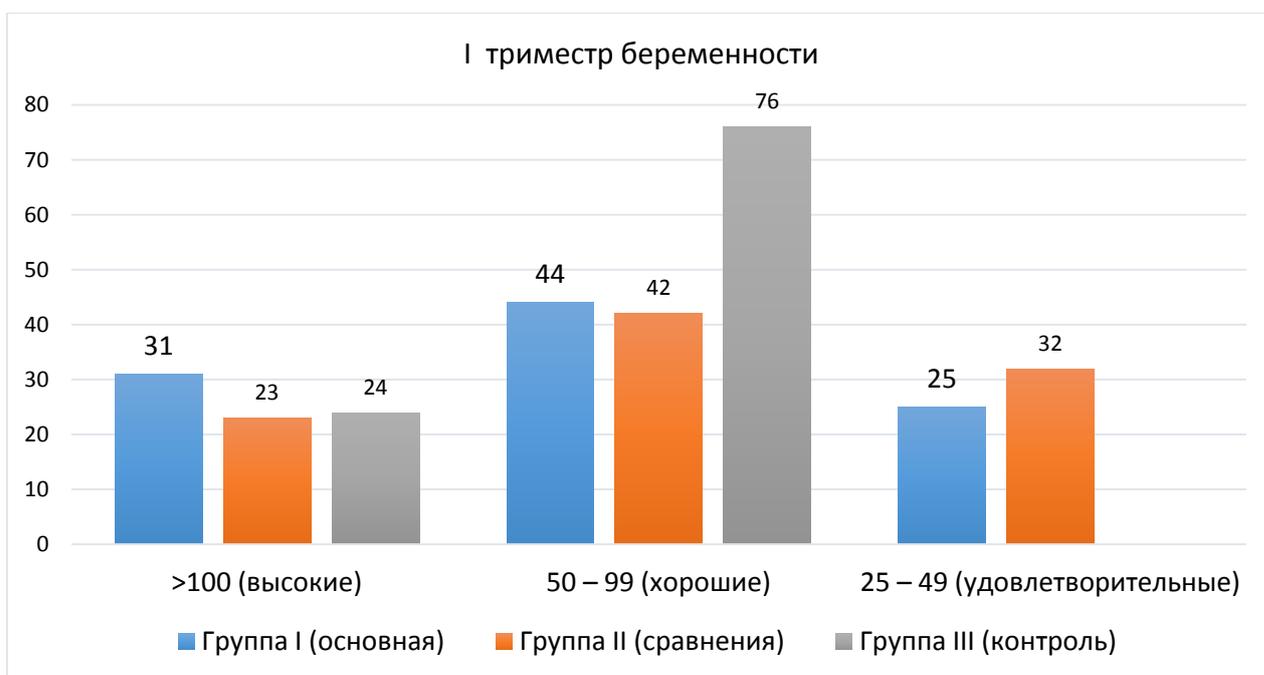


Рисунок 4.7. ИРАС у женщин всех клинических групп в I триместре беременности

Для женщин с ВРТ ИРАС в I триместре характеризовался тем, что:

- ИРАС в диапазоне 50-99 был выявлен у 44% женщин, что было сопоставимо и с III группой, и со II группой (42%,  $p > 0,05$ );
- ИРАС в диапазоне 25-49 был выявлен у 25% женщин, что было сопоставимо с результатами II группы (32%,  $p > 0,05$ ), так как в III группе таких показателей не было;
- ИРАС в диапазоне 10-24 у женщин I группы отсутствовал и был выявлен только у женщин II группы в 4%.

Значит, согласно пробам СДС, у женщин с ДО индекса регуляторно-адаптивные возможности были лучше, чем у женщин II группы, которые в 4% были расценены как низкие.

Аналогичная оценка во II триместре беременности показала отрицательную динамику в ряде случаев (рис. 4.8).

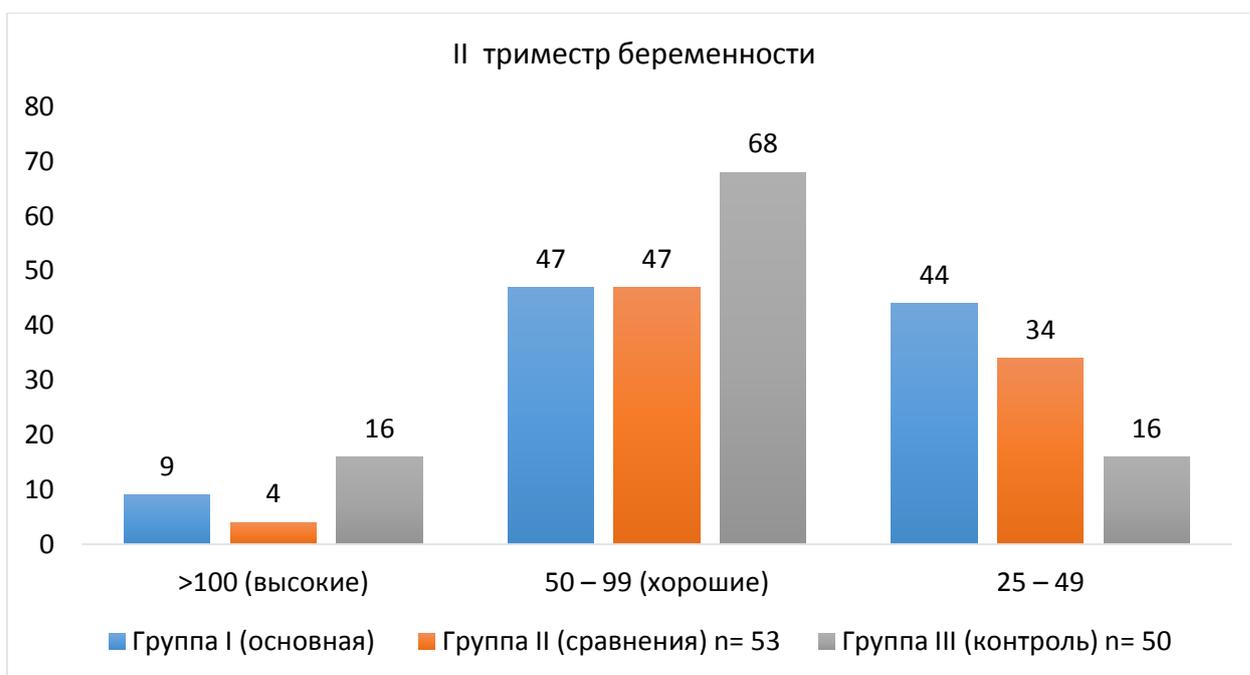


Рисунок 4.8. ИРАС у женщин всех клинических групп во II триместре беременности

Было установлено достоверное снижение доли женщин с ИРАС в диапазоне более 100 в I группе с 31% до 9% ( $p < 0,05$ ) и во II группе с 23% до 4% ( $p < 0,05$ ). Также в III группе появилась доля женщин с диапазоном ИРАС 25-49 – 16% ( $p < 0,05$ ).

В данном исследовании было установлено, что у женщин с ДО ни в одном случае во II триместре беременности показатели ИРАС в диапазоне 10-24. Отметим, что частота женщин с ВРТ без донорства ооцитов (II группа) показатели ИРАС в диапазоне 10-24 значительно с 4% до 15% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведение пробы СДС во II триместре выявило потенциально возможное снижение ИРАС у женщин как с ВРТ, так и при спонтанно наступившей беременности у условно-здоровых женщин. Однако наименее благоприятные показатели были выявлены не у женщин с ДО, как можно было предположить, а у женщин с ВРТ без донорства ооцитов (во II группе).

В рамках настоящего исследования выявить патогенетические механизмы, досконально обосновывающие полученный результат, невозможно. Можно лишь предполагать, что у женщин, бесплодие которых

обусловлено более широким спектром нарушений, чем дефицит женских половых гормонов при низком овариальном резерве, интегральные адапционно-регуляторные механизмы уступают не только условно-здоровым женщинам, но и женщинам с низким овариальным резервом.

Так, в I триместре беременности (рис. 4.9) у женщин I-II групп при наличии осложнений беременности, за исключением угрожающего выкидыша, ни в одном случае ИРАС не был более 100, то есть не соответствовал «высокому» качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма. То есть «высокое» качество регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС более 100) было ассоциировано с неосложненным течением беременности.

*Начавшийся самопроизвольный выкидыш* у женщин I группы был ассоциирован с ИРАС=50-99 («хорошим» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма) у 14 женщин, а у 8 – ИРАС=25-49 соответствовал «удовлетворительному» качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма. У женщин II группы начавшийся самопроизвольный аборт был ассоциирован с ИРАС=50-99 («хорошим» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма) у 8 женщин, с ИРАС=25-49 («удовлетворительным» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма) у 17 женщин и с ИРАС=10-24, что соответствовало «низкому качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма», у 2 женщин. Значит, согласно пробе СДС было установлено, что у женщин с ДО начавшийся самопроизвольный выкидыш протекает на фоне более благоприятного качества регуляторно-адаптивных возможностей организма.

При наличии УЗ и клинических маркеров *отслойки хориона* в группе с ДО не только было меньше женщин с данным осложнением, но и меньше женщин с ИРАС=25-49 (n=8) в сравнении с женщинами II группы, где ИРАС=25-49 был выявлен у 11 женщин. Более того, только во II группе ИРАС=10-24 был выявлен у 2 женщин.

При СГСЯ, несмотря на лёгкое течение, как у женщин с ДО, так и без него, ИРАС=25-49 был в равном количестве выявлен у женщин I и II групп, однако ИРАС=10-24 был выявлен только у женщин II группы.

Гипертрансаминаземия была ассоциирована с сопоставимыми показателями у женщин I-II групп.

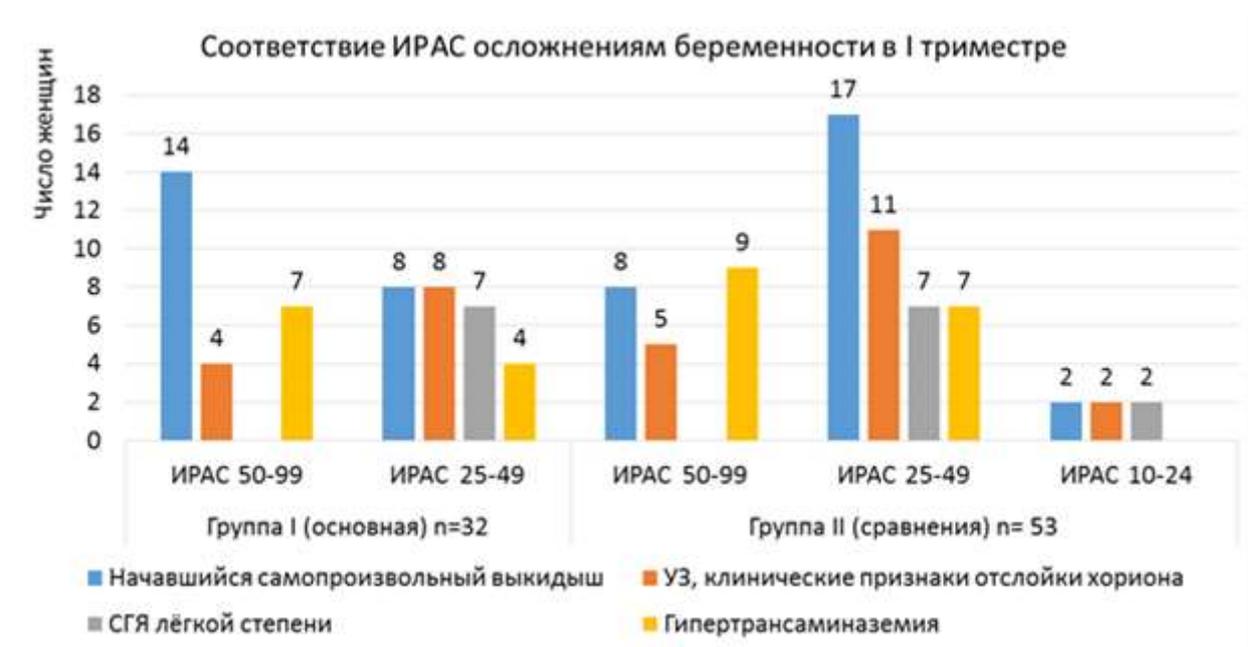


Рисунок 4.9. Соответствие ИРАС осложнениям беременности в I триместре

Во II триместре беременности (рис. 4.10) при наличии осложнений беременности так же, как и в I триместре, у женщин I-II групп ни в одном случае ИРАС не превышал 100, следовательно, не соответствовал «высокому» качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма.

Начавшийся самопроизвольный выкидыш был ассоциирован с более низкими показателями у женщин II группы. Только у 2 женщин II группы начавшийся самопроизвольный выкидыш был ассоциирован с «низким» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма, ИРАС=10-24. Также число женщин с «удовлетворительным» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма было больше (n=8 vs. n=3 в I группе). У женщин I группы «хорошее» качество регуляторно-адаптивных

возможностей организма было наибольшим и было выявлено у 6 женщин, а во II группе только у 2 женщин.

ИЦН у женщин I группы была ассоциирована только с «хорошим» качеством регуляторно-адаптивных возможностей организма и выявлена у 2 женщин. Напомним, что срок диагностики и лечения (наложения акушерского пессария) у данных женщин совпадал. ИЦН у женщин II группы была выявлена не только у большего числа женщин (n=21), но и была ассоциирована с более низкими показателями ИРАС: ИРАС=50-99 был выявлен только у 3 женщин, а у 10 женщин ИРАС=25-49, у 8 женщин ИРАС=10-24.

При наличии УЗ-маркеров ХрПН во II триместре беременности у женщин II группы также были выявлены ИРАС=25-49 у большего числа женщин, чем в I группе: 6 vs.1. Только у женщин II группы ХрПН во II триместре беременности была ассоциирована с ИРАС=10-24.

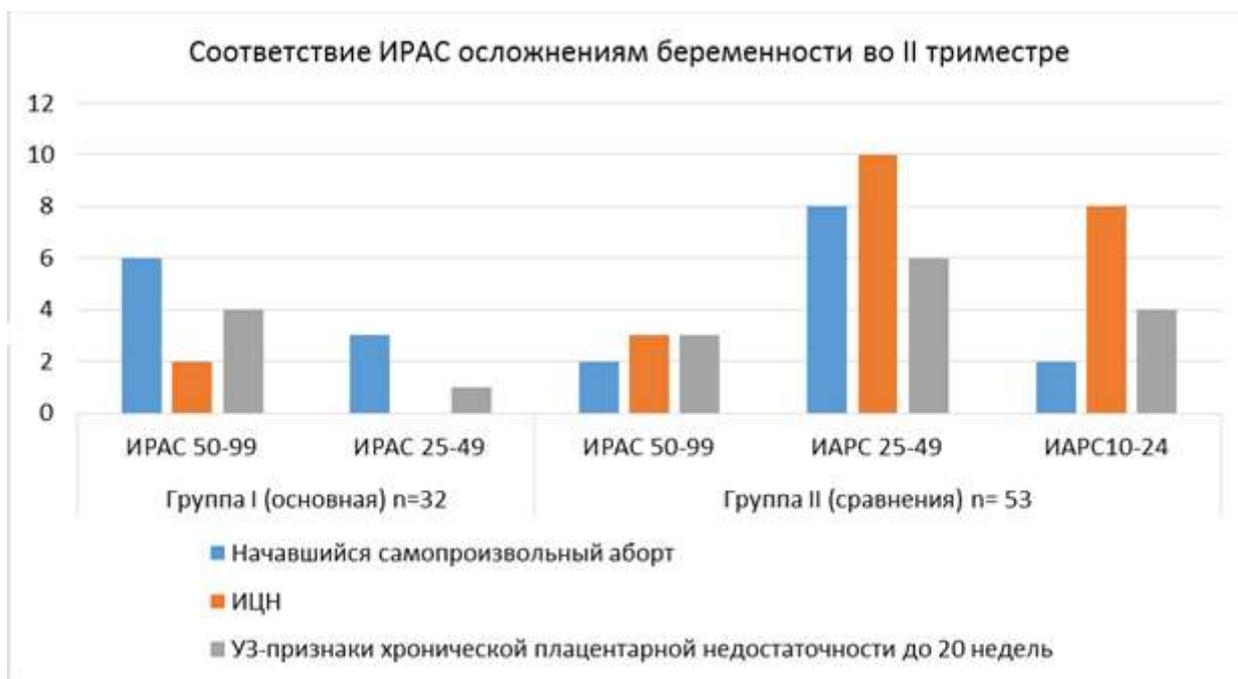


Рисунок 4.10. Соответствие ИРАС осложнениям беременности во II триместре

Таким образом, было установлено, что:

– «высокое» качество регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС более 100) ассоциировано с неосложненным течением беременности ИРАС,

– ИРАС, соответствующий «удовлетворительному» и «низкому» качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма, ассоциирован с осложнениями гестации.

Несмотря на то, что проба СДС проводилась только в I и II триместрах беременности, нами был проведен анализ показателей пробы СДС во II триместре и осложнениями беременности в III триместре. При сопоставлении показателей ИРАС выяснилось следующее (рис. 4.11): только у женщин II группы был выявлен ИРАС=10-24. Тяжелые осложнения гестации (преэклампсия, особенно с ранним или тяжелым её течением, гестационная артериальная гипертензия) были ассоциированы с оценкой ИРАС=10-24 во II триместре беременности.

Достоверность ассоциации ИРАС=10-24, определенного во II триместре беременности, была установлена для таких осложнений в III триместре беременности, как ХрПН ( $t=2.01$ ,  $p<0.05$ ), преэклампсия ( $t=2.08$ ,  $p<0.05$ ) и тяжелое течение преэклампсии ( $t=2.35$ ,  $p<0.05$ ). Полученные результаты можно интерпретировать как общность в генезе преэклампсии и снижении регуляторно-адаптационных механизмов организма в целом. Полученный результат может явиться основой для последующих исследований этиопатогенеза преэклампсии и регуляторно-адаптационных возможностей организма беременной женщины.

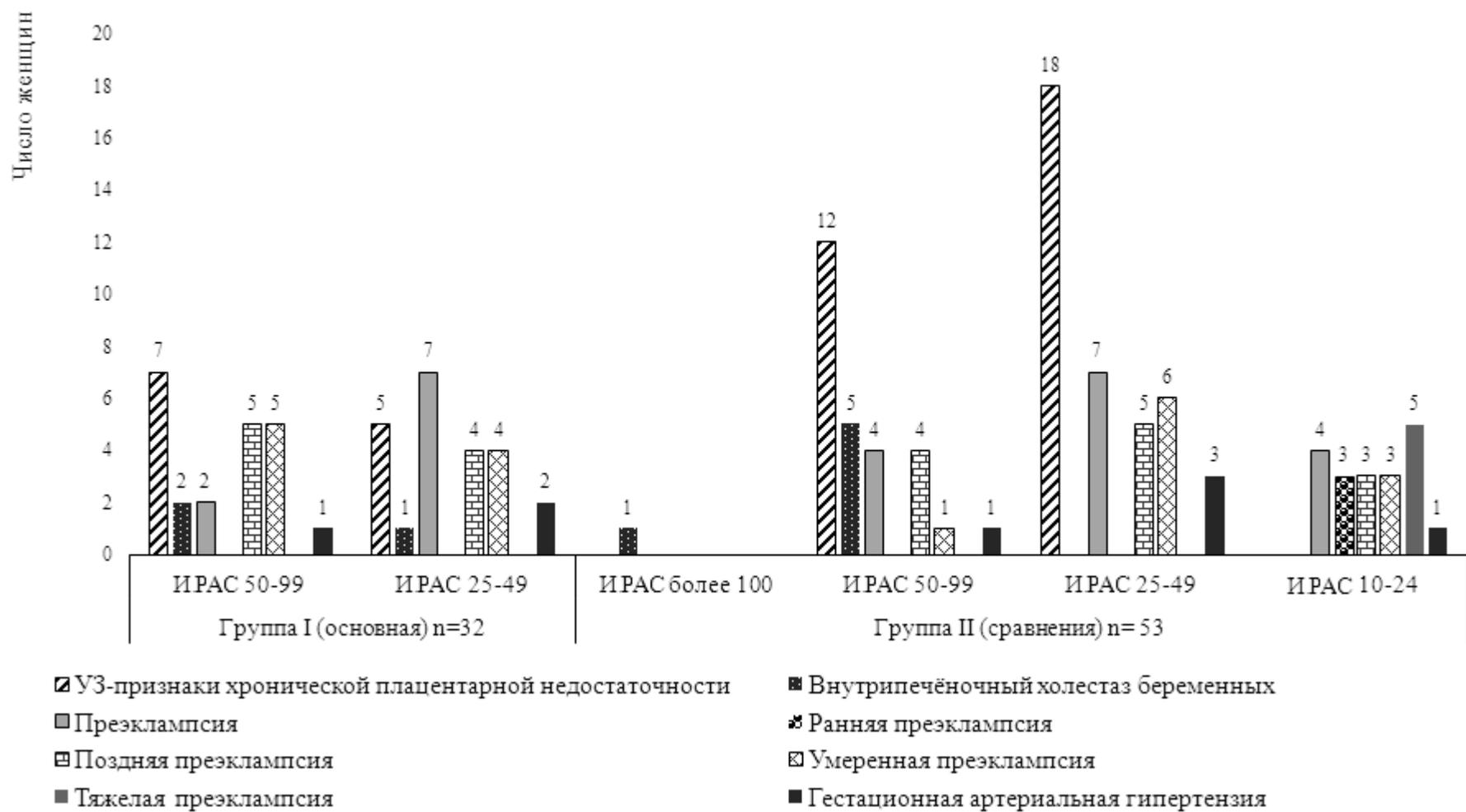


Рисунок. 4.11. Соответствие ИРАС, определенного во II триместре, осложнениям беременности в III триместре

При анализе исхода родов для женщин всех клинических групп, методов родоразрешения, сведений, позволяющих сравнить течение родового процесса, возможные риски осложнений различных периодов родов не представилось возможным.

Учитывая отягощённый бесплодием репродуктивный анамнез женщин I-II групп, роды велись консервативно только при условии их неосложненного течения. Согласно критериям включения в настоящее исследование, женщины III группы были в 100% случаев были родоразрешены через естественные родовые пути, и течение родов было неосложненным.

Женщины I и II групп были родоразрешены также через естественные родовые пути в 72% и 61% случаев соответственно, что было достоверно ниже, чем в III группе ( $p < 0,05$ ).

Основным показанием к кесареву сечению (рис. 4.12) в I группе явились маркеры хронической гипоксии плода при наличии маловодия в 22%, и в 6% - настойчивое желание возрастной первородящей женщины с ДЯ.

У женщин II группы частота КС была выше, что обусловлено более тяжелым течением беременности (тяжелое течение преэклампсии), ПОНРП, предлежанием плаценты, и отсутствием эффекта от родовозбуждения при ПРПО в доношенном сроке беременности.



Рисунок 4.12. Показания к кесареву сечению у женщин I-II групп.

Достоверного отличия в сроке родоразрешения у женщин I-II групп выявлено не было, он составил  $38,22 \pm 0,49$  недель в I группе,  $38,93 \pm 0,29$  недель во II группе, что было сопоставимо с III группой –  $39,2 \pm 0,14$  недель. Однако преждевременные роды произошли только у 13% женщин I-II групп ( $p < 0,05$ ). Межгруппового отличия в частоте преждевременных родов у женщин с ДО по сравнению с женщинами с ЭКО без донорства ооцитов выявлено не было.

Оценка родовой деятельности, послеродового периода, состояния новорожденного не являлась предметом изучения в настоящем исследовании, что может быть темой исследования в дальнейшем.

## ВЫВОДЫ

1. Характерными особенностями беременных после ЭКО с ДО являются следующие анамнестические данные: более поздний возраст менархе ( $13,81 \pm 0,37$  лет) и сексуального дебюта ( $22,43 \pm 0,97$  лет); высокая частота менструально-овариальных нарушений (69%) и первичного бесплодия (72%); значительно выше частота тяжелых детских инфекций (ИИ=3,7) чем у беременных после ЭКО без ДО.
2. Выявлено, что пациентки, нуждающиеся в ДО, в анамнезе имели неоднократные хирургические вмешательства на яичниках (31%) и большинство из них (25%) с коагуляцией операционного ложа на гонадах.
3. Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст реципиенток яйцеклеток всегда достоверно выше ( $32,58 \pm 4,65$  лет), чем у донора ( $29,41 \pm 3,52$ ), что объясняет значительную соматическую патологию у них, которая может является неблагоприятным фоном для возникающих осложнений беременности.
4. Отличительными особенностями течения беременности у женщин после ЭКО с донорством ооцитов явились: более раннее выявление УЗ-маркеров хронической плацентарной недостаточности в  $18,44 \pm 0,38$  недель беременности, увеличение частоты выявления гипертрансаминаземии (84%,  $p < 0,05$ ); достоверно меньшая частота выявления внутрипеченочного холестаза, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, чем при беременности после ВРТ без ДО.
5. Установлена роль пробы СДС в оценке риска осложнений гестации.  
Выявлено, что «Высокое» качество регуляторно-адаптивных возможностей организма (ИРАС более 100) ассоциировано с

неосложненным течением беременности у 31 % в первом триместре беременности; ИРАС, соответствующий «удовлетворительному» и «низкому» качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма, ассоциирован с осложнениями гестации у 44 % и 25%.

6. У женщин с ДО усугубляется состояние *во II триместре* беременности, когда отмечено достоверное снижение ИРАС в диапазоне более 100 в I группе с 31% до 9% ( $p < 0,05$ ). На основании пробы СДС с оценкой ИРАС=10-24, проведенной во II триместре беременности, возможно прогнозирование тяжелых осложнений гестации в III триместре: ХрПН ( $p < 0,05$ ), преэклампсии ( $p < 0,05$ ).

7. Усовершенствованный алгоритм прогноза осложнений гестации у женщин после ЭКО с донорством ооцитов позволил пролонгировать беременность до доношенного срока в 91% случаев. В результате постоянного мониторингования течения беременности, своевременной профилактики осложнений роды проведены в 72% через естественные родовые пути с удовлетворительным состоянием новорожденного.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать к рассмотрению прогностически значимые факторы риска:

- поздний возраст менархе ( $13,03 \pm 0,26$  лет,  $p < 0,05$ ),
- поздний возраст сексуального дебюта  $22,43 \pm 0,97$  ( $p < 0,05$ ),
- высокую частоту менструально-овариальных нарушений 69%
- высокую частоту первичного бесплодия 72%
- пациентки с эндоскопическое хирургическое удаление кистом яичника с коагуляцией ложа 25%

2. Учитывать, что возраст донора яйцеклетки может быть ниже, чем у реципиента ( $29,41 \pm 3,52$  vs.  $32,58 \pm 4,65$  лет,  $p < 0,05$ ), но выше, чем у условно-здоровых беременных ( $25,20 \pm 2,09$  лет,  $p < 0,05$ ).

3. У беременных после ЭКО с ДО своевременно (в  $18,44 \pm 0,38$  недель беременности) выявлять УЗ-маркеры хронической плацентарной недостаточности, а в I-II триместре беременности – гипертрансаминазэмию (схема 1).

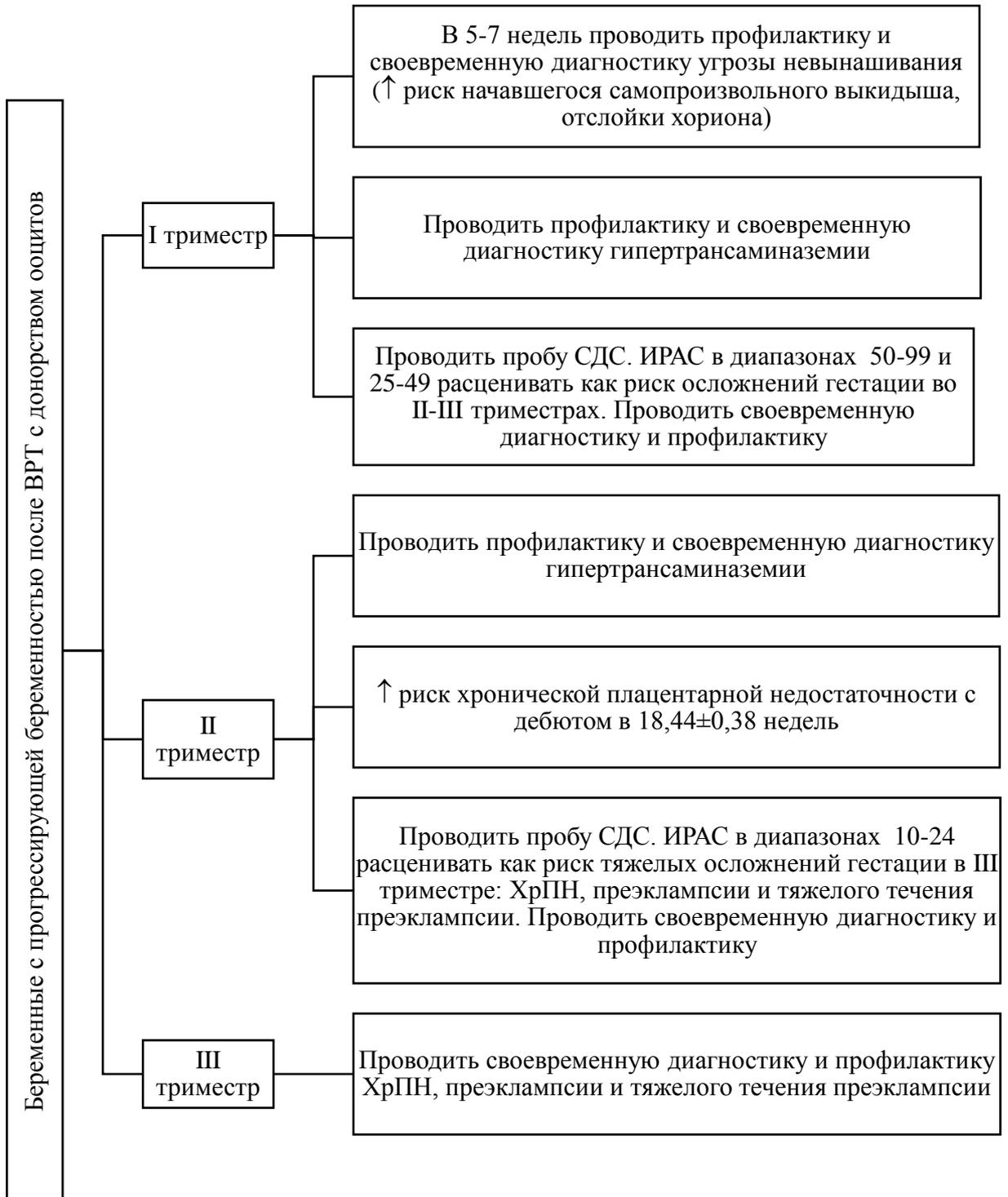
4. Использовать *пробу СДС* в I-II триместрах беременности для оценки риска осложнений гестации. При ИРАС, соответствующему «удовлетворительному» и «низкому» качеству регуляторно-адаптивных возможностей организма, своевременно проводить профилактику, диагностику и коррекцию осложнений гестации; при оценке ИРАС=10-24 во II триместре беременности своевременно проводить профилактику, диагностику и лечение ХрПН, преэклампсии и тяжелого течения преэклампсии в III триместре беременности.

5.У беременных после ВРТ независимо от ДО или без донорства учитывать риски осложнений в зависимости от срока беременности:

-в I триместре беременности СГЯ ( $\chi^2=8.951$ ),-гипертрансаминаземии ( $\chi^2=17.917$ ),-отслойки хориона ( $\chi^2=19.750$ ), начавшегося выкидыша ( $\chi^2=42.787$ ), во II триместре – хронической плацентарной недостаточности с дебютом до 20 недель ( $\chi^2=10.453$ ), начавшегося выкидыша ( $\chi^2=12.808$ ), ИЦН ( $\chi^2=14.450$ ), гипертрансаминаземии ( $\chi^2=40.012$ ), в III триместре беременности – гестационной артериальной гипертензии ( $\chi^2=3.456$ ), внутрипеченочного холестаза ( $\chi^2= 4.098$ ), преэклампсии ( $\chi^2=15.293$ ) и хронической плацентарной недостаточности ( $\chi^2=33.595$ ).

## Схема 1.

## Особенности прогнозирования рисков при беременности у женщин с ДО



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДО – донорство ооцитов

ИРАС – индекс адаптационно-регулятор

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПЭ - преэклампсия

СГЯ – синдром гиперстимуляции яичника

СДС – сердечно-дыхательный синхронизм

УЗ – ультразвуковая, -ое, -ой, -ие

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХрПН – хроническая плацентарная недостаточность

ШМ – шейка матки

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

CI - конфиденциальный интервал (confidence interval)

Me – медиана

NNT – количество людей, нуждающихся в лечении (number needed to treat)

OR - отношение шансов (odds ratio)

RR - относительный риск (relative risk)

SE - чувствительность

SP – специфичность

$\chi^2$  - хи-квадрат

## Список литературы

1. Абрамова, О.В. Использование параметров сердечно-дыхательного синхронизма для оценки регуляторных возможностей беременных / О.В. Абрамова, Ю.М. Перов // *Фундаментальные исследования*. – 2011.– №2. – С. 27-30.
2. Биоэтика и современные проблемы медицинской этики и деонтологии: материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Витебск, 2 декабря 2016 г.) / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет». – Витебск: ВГМУ, 2016. – С. 289.
3. Геворкян, Э.С. Динамика интегральных характеристик variability сердечного ритма и психофизиологических показателей студентов в режиме однодневной и недельной учебной нагрузки / Э.С. Геворкян, С.М. Минасян, Ц.И. Адамян, А.В. Даян, Н.Н. Ксаджикян // *Физиология человека*. - 2006. - Т. 32, №4. - С. 57-63.
4. Ермошенко, Б.Г. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке тяжести климактерического синдрома / Б.Г. Ермошенко, В.А. Новикова, Л.А. Капцова // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2000. -№ 2. - С. 65-67.
5. Зубарев, А.Р. Новые ультразвуковые технологии в оценке внутриплацентарной сосудистой сети / А.Р. Зубарев, Ю.Э. Доброхотова, С.А. Залеская, Е.А. Зубарева, А.К. Демидова, А.Л. Кореев // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. – 2015. – Том. 5. - №4. – С. 49-58.
6. Краснопольский, В.И. Возможности трехмерного доплеровского исследования в функциональной оценке внутриплацентарной

- сосудистой сети / В.И. Краснопольский, А.И. Титченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2002. -Т.1. -N 2.
7. Краснопольский, В.И. Роль трехмерного доплеровского исследования внутривагитального кровотока в оценке эффективности инфузионной терапии плацентарной недостаточности / В.И. Краснопольский, А.И. Титченко // Акушерство и гинекология. - 2003. - N5. - С. 16-20.
  8. Мирцхулава, Н.Г. Роль барорецепторов в развитии феномена сердечно-дыхательного синхронизма у человека / Н.Г. Мирцхулава // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23439> (дата обращения: 20.03.2017).
  9. Новикова, С.В. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц / С.В. Новикова, В.И. Краснопольский, Л.И. Титченко, Л.С. Логутова, В.М. Гурьева, В.А. Петрухин, М.В. Капустина, Т.В. Реброва, О.А. Салдусова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - N 5. - С. 87-95.
  10. Ноздрачев, А.Д. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы / А.Д. Ноздрачев, Ю.В. Щербатых // Физиология человека. - 2001. - Т.27-№6. - С. 95-101.
  11. Пенжоян, Г.А. Возможность прогнозирования патологической родовой деятельности по параметрам сердечно-дыхательного синхронизма / Г.А. Пенжоян, Ю.В. Перов, С.Ч. Мезужок, А.А. Таймасукова, Е.С. Лебедеико, Г.Г. Велигуров // Кубан. науч. мед. вестн. - 2006. - №9(90) - С. 79-80.
  12. Пешкова, И.А. Динамика параметров сердечно-дыхательного синхронизма у больных с гиперпластическими процессами

- эндометрия на фоне терапии // Успехи современного естествознания. – 2005. – №3. – С. 114-115;  
URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=8237>.
13. Покровский, В.М. Проба сердечно-дыхательного синхронизма – метод оценки регуляторно-адаптивного статуса в клинике / В.М. Покровский, В.Г. Абушкевич // Кубан. науч. мед. вестн. – 2005. - № 7-8 (80-81). - С. 98-103.
  14. Покровский, В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма / В.М. Покровский // Краснодар: Кубань-Книга. - 2010. - С. 243.
  15. Покровский, В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В.М. Покровский, В.Г. Абушкевич, И.И. Борисова, Е.Г. Потягайло, А.Г. Похотько, С.М. Хакон, Е.В. Харитоновна // Физиология человека. – 2002. - Т. 28.- №6. - С. 116-119.
  16. Покровский, В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / В.М. Покровский, В.Г. Абушкевич, Е.Г. Потягайло, А.Г. Похотько // Успехи физиологич. наук. – 2003. - Т. 34. - №3. - С. 68-77.
  17. Покровский, В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных / В.М. Покровский // Краснодар: Кубань-Книга. - 2007. – С. 143.
  18. Покровский, В.М., Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека / В.М. Покровский, В.В. Пономарев, В.В. Артюшков, Е.В. Фомина, С.Ф. Гриценко, С.В. Полищук // Патент № 86860 от 20 сентября 2009 года.

19. Покровский, В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм как критерий оценки функционального состояния организма юных спортсменов / В.М. Покровский, Г.Д. Алексанянц, В.Г. Абушкевич // Кубанский научный медицинский вестник. – 2000. - №2. – С.56-59.
20. Приказ Минздравсоцразвития России №1689н от 28.12.2011г. «Об утверждении порядка направления граждан Российской Федерации для оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации, с применением специализированной информационной системы».  
<http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71019634/#ixzz4c8L7ti2g>
21. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 июня 2015 г. № 332н “О внесении изменений в порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничения к их применению, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107н.”  
<http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71019634/#ixzz4c8L7ti2g>
22. Приказ, Министерство здравоохранения Российской Федерации, 30 августа 2012, № 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению."
23. Пухняк, Д.В. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у парашютистов при различных уровнях стрессоустойчивости / Д.В. Пухняк, П.П. Патахов, А.Н. Мингалев, К.В. Дельянов, В.М. Бондина, О.М. Дробышева, В.Г. Абушкевич // Международный журнал

экспериментального образования. – 2010. – №5. – С. 20-20.  
 URL: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=558>.

24. Серова, О.Ф. Ранняя диагностика первичной плацентарной недостаточности у беременных после ЭКО / О.Ф. Серова, Л.И. Титченко, М.В. Капустина, М.А. Чечнева // ДОКТОР.РУ . - 2007. - № 6 (37). - С. 22-24.
25. Титченко, Л.И. Трехмерное ультразвуковое исследование для функциональной оценки внутриплацентарной сосудистой сети / Л.И. Титченко, Ж.Ю. Пырсыкова, М.А. Чечнева, И.П. Титченко // SonoAce International. – 2007. - №16. - <http://www.medison.ru/si/art254.htm>.
26. Титченко, Ю. П. Применение ультразвуковых методов исследования в оценке состояния эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности / Ю.П. Титченко, Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. - №14(1). - С. - 55-58.
27. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах здоровья граждан в РФ».  
<http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71019634/#ixzz4c8L7ti2g>
28. Хорольский, В.А. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке функционального состояния организма у больных аденомиозом / В.А. Хорольский // Автореферат дисс. Канд. Мед. Наук. - Краснодар. — 2003. – С. 24.
29. Чайка, В.К., Особенности объемного кровотока хориона и доплерометрические характеристики кровотока в маточных артериях у беременных с угрозой прерывания в первом триместре на фоне гипопрогестеронемии / В.К. Чайка, Т.Н. Демина, И.И. Воронова, О.Г. Белоусов // Мед.-соц. пробл. семьи. – 2012. – Т.17, № 1. – С. 7-12.

30. Башмакова, Н.В. Прогнозирование преждевременных родов у женщин с первичным и вторичным привычным невынашиванием беременности / Н.В. Башмакова, Е.А. Винокурова, О.А. Краева // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 5 - С. 29-33.
31. ACOG Releases New Recommendations on Early Pregnancy Loss. - April 21, 2015. - №150. – P.10.
32. Adams, D.H. Meta-analysis of sperm donation offspring health outcomes / D.H. Adams, R.A. Clark, M. J. Davies, S.A. de Lacey // Dev Orig Health Dis.- 2017.- P. 44-55.
33. Adams, D.H. Meta-analysis of neonatal health outcomes from oocyte donation / D.H. Adams, R.A. Clark, M. J. Davies, S.A. de Lacey // Dev Orig Health Dis.- 2015.- P. 1-16.
34. Adashi, Eli Y., Access to and use of infertility services in the United States / Eli Y Adashi, A. Laura // Fertil Steril.- 2016.- P. 1113–1118.
35. Agency for Healthcare Research and Quality. Fertility: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London (UK): / National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) // - 2013. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43841>.
36. Akanksha, Mehta Limitations and barriers in access to care for male factor infertility / Mehta Akanksha, Ajay K. Nangia, James M. Dupree, James F. Smith. // Fertil Steril.- 2016. – P. 1128–1137.
37. American College of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal Risks Associated With Assisted Reproductive Technology / Committee Opinion No. 671. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. – 2016. – P. 61–68.

38. American Society of Reproductive Medicine / Definitions of Infertility and Recurrent Pregnancy Loss // January 2013. [http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM\\_Content/News\\_and\\_Publications/Practice\\_Guidelines/Committee\\_Opinions/Definitions\\_of\\_infertility\\_and\\_recurrent.pdf](http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Committee_Opinions/Definitions_of_infertility_and_recurrent.pdf). Accessed February 22, 2017.
39. American Society of Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. - November 2006. [http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM\\_Content/News\\_and\\_Publications/Practice\\_Guidelines/Educational\\_Bulletins/effectiveness\\_and\\_treatment\\_for\\_unexplained\\_infertility\(1\).pdf](http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Educational_Bulletins/effectiveness_and_treatment_for_unexplained_infertility(1).pdf).
40. American Society of Reproductive Medicine. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. 2013. [http://www.sart.org/uploadedFiles/ASRM\\_Content/News\\_and\\_Publications/Practice\\_Guidelines/Guidelines\\_and\\_Minimum\\_Standards/2008\\_Guidelines\\_for\\_gamete\(1\).pdf](http://www.sart.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Guidelines_and_Minimum_Standards/2008_Guidelines_for_gamete(1).pdf). Accessed February 22, 2017.
41. Aparicio-Ruiz, B Automatic time-lapse instrument is superior to single-point morphology observation for selecting viable embryos: retrospective study in oocyte donation / B. Aparicio-Ruiz, N. Basile, S Pérez Albalá, F Bronet, J Remohí, M Meseguer // *Fertil Steril.*- 2016. – P. 1379-1385.
42. Araujo Júnior, E. Three-dimensional power Doppler placental vascularisation indices in early pregnancy: a pilot study / E. Araujo Júnior, L.M. Nardoza, P.M. Nowak, L.C. Rolo, H.A. Guimarães Filho, A.F. Moron // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2016.- P. 283
43. Assisted Reproductive Technologies. Number: Medical Guideline. Emblem Health. Number: MG.MM.ME.34k. - New York, USA. - Last Review Date: February 10, 2017. – 11 pages.
44. Balayla, Jacques Neurodevelopmental Outcomes After Assisted Reproductive Technologies / Jacques Balayla, Odile Sheehy, Fraser,

- William D., Séguin, Jean R., Jacquetta Trasler, Monnier Patricia, Mac Leod, A. Andrea, Simard, Marie-Noëlle, Gina Muckle, Anick Bérard // *Obstetrics & Gynecology*. – 2017. - Volume 129 - Issue 2. – P. 265–272.
45. Banker, M Pregnancy outcomes and maternal and perinatal complications of pregnancies following *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection using own oocytes, donor oocytes, and vitrified embryos / M. Banker, V. Mehta, D. Sorathiya, M. Dave, S. Shah // *A prospective follow-up study*. – 2016.- P. 241-249.
46. Blake, L. Gay father surrogacy families: relationships with surrogates and egg donors and parental disclosure of children's origins / L. Blake, N. Carone, J. Slutsky, E. Raffanello, A.A. Ehrhardt, S. Golombok / *Fertil Steril*. – 2016.- P. 1503-1509.
47. Blázquez, A. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis / A. Blázquez, D. García, A. Rodríguez, R. Vassena, F. Figueras, V. Vernaeve// *Assist Reprod Genet*. – 2016. P. 855-63.
48. Blázquez, A. Use of donor sperm in addition to oocyte donation after repeated implantation failure in normozoospermic patients does not improve live birth rates / A. Blázquez, D. García, A. Rodríguez, R. Vassena, V. Vernaeve // *Hum Reprod*. – 2016. - P. 2549-2553.
49. Blázquez, A. Characteristics and clinical outcomes of patients undergoing fertility treatment by double gamete donation / A. Blázquez, R. Vassena, A. Rodríguez, F. Figueras, V. Vernaeve // *Hum Fertil (Camb)*. – 2016. – P. 180-5.
50. Bos, M. Loss of placental thrombomodulin in oocyte donation pregnancies / M. Bos, H.J. Baelde, J.A. Bruijn, K.W. Bloemenkamp, R.J. Turner // *Fertil Steril*. – 2017. – P. 119-129.

51. Brennan, J. Fertility – Assisted Conception Criteria Based Access Protocol. NHS Dorset Clinical Commissioning Group / J. Brennan // Dorchester, Dorset . -2015. – P. 21.
52. Brinton, L.A. Fertility drugs and the risk of breast and gynecologic cancer / L.A. Brinton, V.V. Sahasrabudde, D. Scoccia // *Semin Reprod Med.* - 2012.- P. 131– 145.
53. Camilla, W. Rich. Addressing the emotional barriers to access to reproductive care / Camilla, W. Rich, Alice D. Domar // *Fertil Steril.* – 2016. – P. 1124–1127.
54. Carone, N. Italian gay fathers' experiences of transnational surrogacy and their relationship with the surrogate pre- and post-birth / N. Carone, R. Baiocco, V. Lingiardi // *Reprod Biomed Online.*- 2017.- P.181-190.
55. Carter, E. B. The Impact of Chorionicity on Maternal Pregnancy Outcomes / E.B. Carter, K.C. Bishop, K.R. Goetzinger, M.G. Tuuli, A.G. Cahill // *Am J Obstet Gynecol* 213.- 2015.- P.390.
56. Caserta, D. et al. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies / D. Caserta // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 174. – 2014.- P. 64–69.
57. Catteau-Jonard, S. Anti-Müllerian hormone concentrations and parity in fertile women: the model of oocyte donors / S. Catteau-Jonard, M. Roux, A. Dumont, A.S. Delesalle, G. Robin, D. Dewailly // *Reprod Biomed Online.* – 2017. - P. 541-545.
58. Chambers, G.M. Risk of preterm birth after blastocyst embryo transfer: a large population study using contemporary registry data from Australia and New Zealand / G.M. Chambers, A.A. Chughtai, C.M. Farquhar, Y.A. Wang // *Fertil Steril.* - 2015. – P. 341-346.

59. Chandra, A. Infertility service use in the United States: data from the National Survey of Family Growth / A. Chandra, C.E. Copen, E.H. Stephen // Natl Health Stat Rep.- 2014. P. 221–21.
60. Cil, A.P. Current trends and progress in clinical applications of oocyte cryopreservation / A.P Cil, E. Seli // Curr Opin Obstet Gynecol. - 2013 Jun. -№25(3). –P.247-254.
61. Luming, Sun Clinical outcomes after assisted reproductive technology in twin pregnancies: chorionicity-based comparison / Luming Sun, Gang Zou<sup>1</sup>, XingWei<sup>1</sup>, Yan Chen, Jun Zhang, Nanette Okun, Tao Duan // Scientific Reports. – 2016.- P.1-7.
62. Corradetti, A. Maternal and fetal outcomes in oocyte donor pregnancies / A. Corradetti, S. Talebi Chahvar, V. Biondini, S.R. Giannubilo, A.L. Tranquilli // Pregnancy Hypertens. – 2012. – P. 290- 291.
63. Crawford, S. Cryopreserved oocyte versus fresh oocyte assisted reproductive technology cycles / S. Crawford, S.L. Boulet, J.F. Kawwass, D.J. Jamieson, D.M. Kissin // Fertil Steril. – 2017.- P.110-118.
64. Davis, Owen K. Introduction: Access to fertility care / Davis Owen K., Sokol Rebecca Z. // Fertil Steril. – 2016. – P. 1111–1112.
65. Domingues, T.S. Egg donation of vitrified oocytes bank produces similar pregnancy rates by blastocyst transfer when compared to fresh cycle / T.S. Domingues, A.P. Aquino, B. Barros, R. Mazetto, M. Nicolielo, C.M. Kimati, T. Devecchi, T.C. Bonetti, P.C. Serafini, E.L. Motta // J Assist Reprod Genet. – 2017. – P.1017-1020.
66. Donor IVF, pre-eclampsia and age (query bank). RCOG. – 2014.
67. Driscoll, D. A. First trimester pregnancy loss: Clinical implications of genetic testing / D.A. Driscoll, S.J. Gross // J Obstet Gynaecol Res. – 2017. - P. 23-29.

68. Dude, A.M. Donor oocytes are associated with preterm birth when compared to fresh autologous in vitro fertilization cycles in singleton pregnancies / A.M. Dude, J.S. Yeh, S.J. Muasher // *Fertil Steril.* -2016.- P. 660-665.
69. Early pregnancy loss Publication date: September 2011 Amendments: Full version history is supplied in the document supplement. Amendment date: July 2015 Replaces document: MN11.29-V2-R16 Author: Queensland Clinical Guidelines Audience: Health professionals in Queensland public and private maternity services Review date: September 2016 Endorsed by: QH Patient Safety and Quality Executive Committee Queensland Clinical Guidelines Steering Committee Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland) Contact: Email: Guidelines@health.qld.gov.au
70. Eduwem, D. U. Obstetric Sonography in First Trimester Vaginal Bleeding (A Single Institution Study) / D.U. Eduwem, F.U. Uduma, Ph.C. Okere, A. Abasiattai, E. Ezirim // *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences.* – 2016.- P. 356-362.
71. Elenis, E. Neonatal outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: a cohort study in Sweden / E. Elenis, G. Sydsjö, A. Skalkidou, C. Lampic, A.S. Svanberg // *BMC Pediatr.* – 2016.- P.170.
72. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Oocyte or embryo donation to women of advanced reproductive age: an Ethics Committee opinion // *Fertil Steril.* – 2016. – P. 3-7.
73. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T,

- Scaravelli G, Wyns C, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2016.
74. Eve, C. The relationship between recurrent pregnancy loss and the male contribution / C. Eve, M.D. Feinberg // *Fertil Steril.* - 2016. – P. 1160-1161.
  75. Fabris, A.M. Impact of vitamin D levels on ovarian reserve and ovarian response to ovarian stimulation in oocytedonors / A.M. Fabris, M. Cruz, C. Iglesias, A. Pacheco, A. Patel, J. Patel, H. Fatemi, J.A. García-Velasco // *Reprod Biomed Online.* – 2017.- P.139-144.
  76. Freour, T. Protein expression in sperm cells are not related to semen parameters, fertilization rate, or reproductive outcome / T. Freour, M. Barragan, A. Ferrer-Vaquero, A. Rodríguez, R. Vassena // *J Assist Reprod Genet.* – 2017.- P. 803-810.
  77. García, D. Poor knowledge of age-related fertility decline and assisted reproduction among healthcare professionals / C. García, R. Vassena, A. Prat, V. Vernaev // *Reprod Biomed Online.*- 2017.- P.32-37.
  78. Garner, J. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis: Significance of advising women prior to fertility treatment / J. Garner, M. Parisaei, A. Shah // *BJOG.* – 2017.- P.1451-1452.
  79. George, Queiroz Vaz Are Patients with Polycystic Ovarian Syndrome Ideal Candidates for Oocyte Donation? / George Queiroz Vaz, Alessandra Viviane Evangelista, Cassio Alessandro Paganoti Sartorio, Maria Cecilia Almeida Cardoso, Maria Cecilia Erthal, Paulo Gallo, Marco Aurelio Pinho Oliveira // *Bio Med Research International.* – 2016.- P.5.
  80. Gleicher, N. Redirecting reproductive immunology research toward pregnancy as a period of temporary immune tolerance / N. Gleicher, V.A. Kushnir, D.H. Barad // *J Assist Reprod Genet.*- 2017.- P.425-430.

81. Gleicher, N. Live-birth rates in very poor prognosis patients, who are defined as poor responders under the Bologna criteria, with nonelective single embryo, two-embryo, and three or more embryo transfers / N. Gleicher, M.V. Vega, S.K. Darmon, A. Weghofer, Y.G. Wu, Q. Wang, L. Zhang, D.F. Albertini, D.H. Barad, V.A. Kushnir // *Fertil Steril.*- 2015.- P.1435–1441.
82. Glennon, T. UK and US perspectives on the regulation of gamete donation / T. Glennon, M. Richards, G. Pennings, J. Appleby // *Reproductive donation: practice, policy and bioethics.*- 2012.- P.90–111.
83. Greco, E. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts / E. Greco, M.G. Minassi, F. Fiorentino // *N Engl J Med.* - 2015. – P.2089–2090.
84. Guesdon, E. Oocyte donation recipients of very advanced age: perinatal complications for singletons and twins / E. Guesdon, A. Vincent-Rohfritsch, S. Bydlowski, P. Santulli, F. Goffinet, Le Ray C. // *Fertil Steril.*- 2017.- P.89-96.
85. Guilbaud, L. Impact of oocyte donation on perinatal outcome in twin pregnancies / L. Guilbaud, P. Santulli, E. Studer, V. Gayet, F. Goffinet, Le Ray C // *Fertil Steril.* – 2017. – P.7.
86. Gunby, J. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2012 results from the Canadian ART Register. Available at: <https://cfas.ca/cartr-annualreports/>
87. Haahr, T. GnRH Agonist Trigger and LH Activity Luteal Phase Support versus hCG Trigger and Conventional Luteal Phase Support in Fresh Embryo Transfer IVF/ICSI Cycles-A Systematic PRISMA Review and Meta-analysis / T. Haahr, M. Roque, S.C. Esteves, P. Humaidan // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2017.- P.116.

88. Harbottle, S. Elective single embryo transfer: an update to UK best practice guidelines / S. Harbottle, C. Hughes, R. Cutting, S. Roberts, D. Brison // *Human Fertil.* – 2015.- P.165–183.
89. Hasson, J, Reproductive outcomes of familial oocyte donation / J. Hasson, T. Tulandi, W.Y. Son, N. Al Ma'mari, A. Badeghiesh, S. Tannus, J. Takefman, T. Shavit // *Fertil Steril.*- 2016.- P.1696-1702.
90. Hélio Antonio Guimarães Filho Placental blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound at 26 to 35 weeks gestation in normal pregnancies / Hélio Antonio Guimarães Filho, Edward Araujo Júnior, Rosiane Mattar, Lavoisier Linhares Dias Da Costa, Carlos Fernando de Mello Júnior, Luciano Marcondes Machado Nardozza // *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2010. - Volume 23. - Issue 1. – P. 69-73.
91. Hernández-Angeles C. Early menopause: A hazard to a woman's health / C. Hernández-Angeles, C. Castelo-Branco // *Indian J Med Res.* – 2016.- P.420-427.
92. Hwang, J.-L. Pregnancy after immature oocyte donation and intracytoplasmic sperm injection / Hwang J.-L., Lin Y.-H., Tsai Y.-L. // - 1997. - P. 1139-1140.
93. Inversetti, A. Uterine artery Doppler pulsatility index at 11-38 weeks in ICSI pregnancies with egg donation / A. Inversetti, L. Mandia, M. Candiani, I. Cetin, A. Larcher, V. Savasi, E. Papaleo, P. Cavoretto // *J Perinat Med.* – 2017.- P.0180.
94. Ito, Y. The Utility of Decision Trees in Oncofertility Care in Japan / Y. Ito, E. Shiraishi, A. Kato, T. Haino, K. Sugimoto, A. Okamoto, N. Suzuki // *J Adolesc Young Adult Oncol.*- 2017.- P.186-189.
95. Jamil, Z. Assessment of ovarian reserve: Anti-Mullerian hormone versus follicle stimulating hormone / Z. Jamil, S.S. Fatima, Z. Cheema, S. Baig, S.A. Choudhary // *J Res Med Sci.* – 2016. -№21. –P.100.

96. Jungheim, E.S. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis / E.S. Jungheim, S.B. Schon, M.B. Schulte, D.A. DeUgarte, S.A. Fowler, M.G. Tuuli // *Hum Reprod.* -2013.- P. 2720-7.
97. Kamath, M.S. High-risk of preterm birth and low birth weight after oocyte donation IVF: analysis of 133,785 live births / M.S. Kamath, B. Antonisamy, M. Mascarenhas, S.K. Sunkara // *Reprod Biomed Online.* - 2017. – P.318-324.
98. Kamath, M.S. Perinatal outcomes after oocyte donation and in-vitro fertilization / M.S. Kamath, S.K. Sunkara // *Curr Opin Obstet Gynecol.*- 2017.- P.126-130.
99. Kawahara, S. Treatment period and medical care costs to achieve the first live birth by assisted reproductive technology are lower in the single embryo transfer period than in the double embryo transfer period: a retrospective analysis of women younger than 40 years of age / S. Kawahara, A. Ueda, T. Nakahori, T. Honda // *Reproductive Medicine and Biology.*- 2017.- P.2018.
100. Kissin, D.M. Number of embryos transferred after in vitro fertilization and good perinatal outcome / D.M. Kissin, A.D. Kulkarni, V.A. Kushnir, D.J. Jamieson // *Obstet Gynecol.* – 2014.- P. 239–247.
101. Kupka, M.S. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE / M.S. Kupka, T. D’Hooghe, A.P. Ferraretti, J. de Mouzon, K. Erb, J.A. Castilla, C. Calhaz Jorge, C. De Geyter, V. Goossens // *Hum Reprod.* – 2016. – P. 233–248.
102. Le Ray C. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older / C. Le Ray, S. Scherier, O. Anselem, A. Marszalek, V. Tsatsaris, D. Cabrol, F. Goffinet // *Hum Reprod.*- 2012.- P.896-901.

103. Lee GH, Song HJ, Lee KS, Choi YM. Current status of assisted reproductive technology in Korea, 2010. *Clin Exp Reprod Med.* 2015;42(1):8–13.
104. Lee, S. Dog cloning with in vivo matured oocytes obtained using electric chemiluminescence immunoassay-predicted ovulation method / S. Lee, V. Zhao, J. No, Y. Nam, G.S. Im, T.Y. Hur // *PLoS One.*- 2017.- P.12.
105. Levine AD, Boulet SL, Kissin DM. Contribution of Assisted Reproductive Technology to Overall Births by Maternal Age in the United States, 2012-2014. *JAMA.* 2017 Mar 28;317(12):1272-1273. doi: 10.1001/jama.2016.21311.
106. Levron, Y. The 'immunologic theory' of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations / Y. Levron, M. Dviri, I. Segol, G.M. Yerushalmi, A. Hourvitz, R. Orvieto, S. Mazaki-Tovi, Y. Yinon // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014.- P. 211-215.
107. Lucie, Morin. Ultrasound Evaluation of First Trimester Complications of Pregnancy / Morin Lucie, Yvonne M. Cargill, Phyllis Glanc // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (JOGC).* – 2016. - Volume 38. - Issue 10. – P. 982–988.
108. Masoudian, P. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis / P. Masoudian, A. Nasr, J. de Nanassy, K. Fung-Kee-Fung, S.A. Bainbridge, D. El Demellawy // *Am J Obstet Gynecol.*- 2016.- P.328-39.
109. Massalska, D. First trimester pregnancy loss: Clinical implications of genetic testing / D. Massalska, J. G. Zimowski, J. Bijok, M. Pawelec, M. Czubak-Barlik, G. Jakiel, T.J. Roszkowski // *Obstet. Gynaecol. Res.* - 2017.– P. 23–29.
110. Massarotti, C. State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: A critical review of the literature / C. Massarotti, P. Scaruffi, M.

- Lambertini, V. Remorgida, L. Del Mastro, P. Anserini // *Cancer Treat Rev.*- 2017.- P.50-57.
111. Meldrum, D.R. Lightening the burden of care in assisted reproductive technology / David R. Meldrum // *Fertil Steril.*- 2016.- P.1144–1145.
112. Meldrum, D.R. Aging and the environment affect gamete and embryo potential: can we intervene? / D.R. Meldrum, R.F. Casper, A. Diez-Juan, C. Simon, A.D. Domar, T. Frydman // *Fertil Steril.*- 2016.- P.548–559.
113. Meler, E. Fatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HLA alloimmunization in a twin pregnancy: A very infrequent complication of assisted reproduction / E. Meler, R. Porta, C. Canals, B. Serra, M. Lozano // *Transfus Apher Sci.*- 2017.- P.165-167.
114. Michelle, J. Compensation for egg donation: a zero-sum game / J. Michelle, Bayefsky, Alan H. DeCherney, Benjamin E. Berkman. // *Fertil Steril.* -2016.- P.1153–1154.
115. Miravet-Valenciano, J. Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why / J. Miravet-Valenciano, M. Ruiz-Alonso, E. Gómez, J.A. Garcia-Velasco // *Fertil Steril.* – 2017.- P.28-31.
116. Morales, R. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos / R. Morales, B. Lledó, J.A. Ortiz, J. Ten, J. Llácer, R. Bernabeu // *Syst Biol Reprod Med.*- 2016.- P.317-324.
117. Orazulike, N. Outcome and Congenital Anomalies in Children Born after Assisted Reproductive Technology in Port Harcourt / N. Orazulike, P. Fiebai, P. Tabansi, B. Otaigbe, R. Ajayi // *British Journal of Medicine & Medical Research.*- 2017.- Article no.BJMMR.31940.
118. Papatheodorou, A. How does closed system vitrification of human oocytes affect the clinical outcome? A prospective, observational, cohort, noninferiority trial in an oocyte donation program / A. Papatheodorou, P.

- Vanderzwalmen, Y. Panagiotidis, S. Petousis, G. Gullo, E. Kasapi, M. Goudakou, N. Prapas, K. Zikopoulos, I. Georgiou, Y. Prapas // *Fertil Steril.*- 2016.-P. 1348-1355.
119. Qin, J. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies / J. Qin, X. Liu, X.Sheng, H. Wang, Gao // *S.Fertil Steril.*- 2016.- P.73-85.
120. Quinn, M. Racial and ethnic disparities in assisted reproductive technology access and outcomes / M. Quinn, V. Fujimoto // *Fertil Steril.*- 2016.- P.1119–1123.
121. Richard J. Paulson. Can we modify assisted reproductive technology practice to broaden reproductive care access? / Richard J. Paulson, C.J.M. Bart Fauser, T.N. Vuong Lan, Doody Kevin // *Fertil Steril.*- 2016.- P.1138–1143.
122. Richard J. Paulson. Can we modify assisted reproductive technology practice to broaden reproductive care access? / Richard J. Paulson, C. J. M. Bart, M.D. Fauser, T. N. Lan, M.D. Vuong // *Fertil Steril.*- 2016.- P.1138–1143.
123. Richard T. The challenge of embryonic mosaicism in preimplantation genetic screening / Richard T., Scott Jr., Daniela Galliano // *Fertil Steril.*- 2016.- P.1150–1152.
124. Sagi-Dain, L. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity / Sagi-Dain L, K. Ojha, D. Bider, J. Levron, V. Zinchenko, S. Walster, S. Sagi, M. Dirnfeld // *Arch Gynecol Obstet.*- 2017.- P.497-502.
125. Saito H. The Japan Society of Obstetrics and Gynecology committee report on ART performed in 2013. *Acta Obstet Gynaecol Japon.* 2015;67:2077–2121 (in Japanese).

126. Saswati Sunderam, PhD<sup>1</sup> Dmitry M. Kissin, MD<sup>1</sup> Sara B. Crawford, PhD<sup>1</sup> Suzanne G. Folger, PhD<sup>1</sup> Denise J. Jamieson, MD<sup>1</sup> Lee Warner, PhD<sup>1</sup> Wanda D. Barfield, MD<sup>1</sup>. Assisted Reproductive Technology Surveillance — United States, 2014. - MMWR Surveill Summ. – 2017. -66(No. 6). - 26 pages.
127. Savasi V.M. First trimester placental markers in oocyte donation pregnancies / V.M. Savasi, L. Mandia, A. Laoreti, L. Ghisoni, P. Duca, I. Cetin // Placenta.- 2015.- P.921-925.
128. Sekhon, L.H. Effect of oocyte donation on pregnancy outcomes in in vitro fertilization twin gestations / L.H. Sekhon, R.S. Gerber, A. Rebarber, D. H. Saltzman, C.K. Klauser, S. Gupta, N.S. Fox // Fertil Steril.-2014.- P.1326-1330.
129. Shunsuke Kawahara. Treatment period and medical care costs to achieve the first live birth by assisted reproductive technology are lower in the single embryo transfer period than in the double embryo transfer period: a retrospective analysis of women younger than 40 years of age / Shunsuke Kawahara, Akane Ueda, Takashi Nakahori, Tetsuro Honda // Reprod Med Biol.- 2017.- P. 1–4.
130. Sibai, B. Subfertility/infertility and assisted reproductive conception are independent risk factors for pre-eclampsia / B. Sibai //- 2015.- P.923.
131. Sills ES, Obregon-Tito AJ, Gao H, McWilliams TK, Gordon AT, Adams CA, Slim R. Pathogenic variant in NLRP7 (19q13.42) associated with recurrent gestational trophoblastic disease: Data from early embryo development observed during in vitro fertilization. Clin Exp Reprod Med. 2017 Mar;44(1):40-46. doi: 10.5653/cerm.2017.44.1.40.
132. Simeone, S. Risk of preeclampsia in homologous and oocyte donation IVF pregnancies / S. Simeone, M.P. Rambaldi, S. Ottanelli, C. Serena, G. Mello, F. Mecacci // Pregnancy Hypertens.-2012.- P.298.

133. Simó González M. Pregnancy beyond 65: report of a unique case and discussion of a controversial issue / Simó González M, Calaf Alsina J, Terribas Sala N, Luqui Scarcelli N, Plana Borrás J, Polo Ramos A. // *Eur J Contracept Reprod Health Care.*- 2016.- P.496-498.
134. Simões, T. et al. Outcome of monochorionic twins conceived by assisted reproduction / T. Simões // *Fertil Steril.* – 2015.- P. 629–632.
135. Storgaard M. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis / M. Storgaard, A. Loft, C. Bergh, U.B. Wennerholm, Soderström-Anttila V, L.B. Romundstad, K. Aittomaki, N. Oldereid, J. Forman, A. Pinborg // *BJOG.*- 2017. – P.561–572.
136. Storgaard, M. Oocyte donation is associated with an increased risk of complications in the pregnant woman and the fetus / M. Storgaard, S. Malchau, A. Loft, E. Larsen, A. Pinborg // *Ugeskr Laeger.*- 2017.- P.179.
137. Takeshima, K. Impact of single embryo transfer policy on perinatal outcomes in fresh and frozen cycles-analysis of the Japanese assisted reproduction technology registry between 2007 and 2012 / K. Takeshima, S.C. Jwa, H. Saito, A. Nakaza, A. Kuwahara, O. Ishihara // *Fertil Steril.* – 2016.- P.337–346.
138. Tarlatzi, T.B. Does oocyte donation compared with autologous oocyte IVF pregnancies have a higher risk of preeclampsia? / T.B. Tarlatzi, R. Imbert, Alvaro Mercadal B, I. Demeestere, C.A. Venetis, Y. Englert, A. Delbaere // *Reprod Biomed Online.* – 2017. – P.11-18.
139. Thomas Obinchemti Egbe. Successful pregnancy with donor eggs in-vitro fertilization after premature ovarian insufficiency in a tertiary hospital in a low-income setting: a case report / Thomas Obinchemti Egbe, Carine Youta Wafo, Berthe Bebey Bollo, Christian Pany,

Monique Jong Onomo, Guy Sandjon // *Fertility Research and Practice* 2016 2:12. DOI: 10.1186/s40738-016-0028-3.

140. Tiegs, A.W. Paternal Age Is Not Associated With Pregnancy Outcomes After Single Thawed Euploid Blastocyst Transfer / A.W. Tiegs, N.M. Sachdev, J.A. Grifo, D.H. Mc Culloh, F. Licciardi // *Reprod Sci.*- 2017.- P.1319-1324.
141. Van de Vijver A. Vitrified-warmed blastocyst transfer on the 5th or 7th day of progesterone supplementation in an artificial cycle: a randomised controlled trial / A. van de Vijver, P. Drakopoulos, N.P. Polyzos, L. Van Landuyt, S. Mackens, S. Santos-Ribeiro, V. Vloeberghs, H. Tournaye, C. Blockeel // *Gynecol Endocrinol.*- 2017.- P.1-4.
142. Van Hagen, I.M. Wish to conceive and concerns to develop cardiovascular complications during pregnancy in patients with Turner syndrome / Van Hagen IM, A.L. Duijnhouwer, M.J. Ten Kate-Booij, R.H. Dykgraaf, J.J. Duvekot, E.M. Utens, J.W. Roos-Hesselink // *J Psychosom Obstet Gynaecol.*- 2017.- P.45-52.
143. Vaughan, S. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes / S. Vaughan, J.I. Coward, R.C. Bast, A. Berchuck, J.S. Berek, J.D. Brenton // *Nat Rev Cancer.*- 2011.- P. 719–725.
144. Vidal, M. Perinatal outcomes in children born after fresh or frozen embryo transfer: a Catalan cohort study based on 14,262 newborns / M. Vidal, K. Vellvé, M. González-Comadran, A. Robles, M. Prat , M. Torné, R. Carreras, M.A. Checa // *Fertil Steril.* – 2017. – P.940-947.
145. Vincent-Rohfritsch, A. Risk of perinatal complication and egg donation: Role of resorting to cross-border care? / A. Vincent-Rohfritsch, A. Marszalek, P. Santulli, V. Gayet, C. Chapron, F. Goffinet , Le Ray C // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).*- 2016.- P.866-875.
146. Vitaly, A. Kushnir Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004–2013 / Vitaly A. Kushnir, David H. Barad,

- David F. Albertini, Sarah K. Darmon, Norbert Gleicher // *Reproductive Biology and Endocrinology*. -2017.- P156.
147. Williams, R.S. Public reporting of assisted reproductive technology outcomes: past, present, and future / R.S. Williams, K.J. Doody, G.L. Schattman, E.Y. Adashi // *Am J Obstet Gynecol*. – 2015.- P.157–162.
148. Wong, K.A. Donor Conception and "Passing," or; Why Australian Parents of Donor-Conceived Children Want Donors Who Look Like Them / K.A. Wong // *J Bioeth Inq*. - 2017.- P.77-86.
149. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT. Latin American network of assisted reproduction (REDLARA). Assisted reproductive techniques in Latin america: the Latin American registry, 2013. *JBRA Assist Reprod*. 2016; 20(2):49–58.
150. Zhou, X.Y. Clinical outcome of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer in women aged 40 years and above / X.Y. Zhou, S.X. Feng, X.L. Li, Y.D. Liu, X Chen, D.S. Ye, J Niu, S.L. Chen // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*.- 2016.- P.1632-1637.