

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Проф. Н. А. ЩЕРБИНА¹, проф. В. В. ЛАЗУРЕНКО¹, доц. Н. М. ПАСИЕШВИЛИ², М. И. АНТОНЯН¹

¹ Харьковский национальный медицинский университет,

² Харьковский областной клинический перинатальный центр

Представлены патогенез, диагностика и пути коррекции и профилактики перинатальных осложнений у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий на основании комплексного обследования женщин и их новорожденных. Показано, что в основе патологических изменений лежит эндотелиальная дисфункция — одно из центральных патогенетических звеньев развития перинатальных осложнений.

Ключевые слова: перинатальная патология, репродуктивные технологии, эндотелиальная дисфункция.

Вопросы перинатального здоровья плода продолжают сохранять свою актуальность и статус приоритетных направлений современного акушерства, что обусловлено их медицинской и социальной значимостью. Известно, что беременность, полученная в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), закладывается и развивается в специфических условиях и имеет большое количество осложнений [1, 2]. Каждая вторая беременность после ВРТ прерывается уже в первом триместре гестации, а при прогрессировании нередко сопровождается плацентарной дисфункцией, синдромом задержки роста плода (СЗРП), преждевременными родами и рядом других перинатальных осложнений (ПО) [2–6].

В настоящее время выявлено множество социально-биологических и медицинских факторов, которые могут привести к развитию ПО, в частности изменения экологии, стрессы, вредные привычки, генетические и хромосомные аномалии, эндокринные нарушения, аутоиммунные факторы, акушерская и экстрагенитальная патология и т. д. [5, 7–9]. ПО связывают с иммунологическими расстройствами в организме матери, ухудшением репродуктивности эндометрия, антифосфолипидным синдромом (АФС), гипергомоцистеинемией (ГГЦ), полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR), дефектами коагуляционной системы, наличием аутоиммунной к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), дисбалансом различных факторов роста, эндотелиальной дисфункцией [10–16].

Научно-практический интерес к проблеме возрастает в связи с появлением новых диагностических возможностей, которые позволяют детализировать этиологические факторы и поновому подойти к определению патогенетических механизмов перинатальных осложнений, особенно после применения ВРТ.

Согласно данным исследований ряда авторов, ПО нередко обусловлены ГГЦ, повышением уровня антифосфолипидных антител, нарушениями в системе гемостаза [6, 8, 17]. ГГЦ сопровождается поражением эндотелия сосудов, стимулирует тромбообразование, что приводит к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта и полноценного функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в течение всего гестационного периода [3]. В настоящее время общепризнано, что избыток ГГЦ является цитотоксическим и тромбогенным фактором в кровеносном русле, играющим важную роль на ранних стадиях развития эндотелиальной дисфункции [18, 19]. ГГЦ способна инициировать тромбоз путем активации тромбоцитов, усиливая их агрегацию и адгезию, а также оказывая влияние на другие показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Наиболее часто она становится следствием врожденной недостаточности ферментов, трансформирующих ГГЦ в метионин. На сегодняшний день идентифицировано около 70 полиморфных вариантов генов, контролирующих метаболизм ГГЦ, одним из значимых маркеров, предрасполагающих к ГГЦ и сосудистым заболеваниям, является полиморфизм гена МТНFR — фермента, играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. Результаты научных исследований доказывают негативное влияние полиморфизма гена МТНFR на развитие акушерских осложнений. Так, гомозиготная форма данного гена и сопровождающая его ГГЦ была обнаружена у 45% женщин с привычным невынашиванием беременности. У пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, СЗРП, антенатальной гибелью плода, ГГЦ определялась в 22% случаев. Согласно некоторым исследованиям, вклад в развитие ПО вносит не только материнский, но и плодовой генотип. Наличие полиморфизма гена МТНFR у эмбриона повышает риск выкидыша в 4–10 раз [11, 20].

ПО нередко обусловлены дефектами коагуляционной системы — тромбофилией (55–62%), которая напрямую или опосредованно влияет на процесс имплантации и плацентации [13]. Тромбирование сосудов микроциркуляторного русла в условиях тромбофилии ответственно за широкий спектр акушерских осложнений — от СЗРП до антенатальной гибели плода. Патогенетическое действие антифосфолипидных антител связано с тромбами сосудов плаценты, образованием инфарктов в плаценте и нарушением микроциркуляции крови, в результате чего развивается плацентарная недостаточность [14]. Среди нарушений иммунной защиты плода, которые могут привести к преждевременному прерыванию беременности, плацентарной дисфункции, — изменения системы гемостаза и реализация механизмов эндотелиальной дисфункции на этапе плацентации и развития плодного яйца [18, 19]. При изучении тромбоцитарного звена гемостаза у женщин с преждевременной отслойкой хориона в первом триместре выявлено наличие гиперагрегационного синдрома и, как следствие, тромбоцитопении. При изучении системы коагуляции и фибринолиза отмечались проявления гиперкоагуляции с угнетением фибринолиза. Считается, что одной из причин преждевременного прерывания беременности может быть избыточный иммунный ответ на антигены плода, проявляющийся в повышении продукции цитокинов и рекрутингом клеток иммунной системы. По данным С. П. Пахомова и соавт. [21], экспрессия мРНК толл-подобных рецепторов (TLR2 и TLR4) в группе пациенток с самопроизвольными выкидышами была достоверно выше, чем при физиологической беременности. Была также выявлена сильная достоверная корреляционная связь между рецепторами и экспрессией белка их проводящего пути NF- κ B6, что может быть связано с увеличением продукции провоспалительных цитокинов.

Известно, что АФС в 35–42% случаев приводит к привычному невынашиванию, СЗРП, антенатальной гибели плода, преэклампсии. Кроме того, у пациенток с тромбофилией чаще диагностируется синдром эндогенной интоксикации, который приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, сопровождающийся повышением количества эндотелиоцитов, скорости и степени агрегации тромбоцитов [16]. Согласно данным литературы, беременные с АФС представляют группу повышенного риска с перинатальными потерями, к которым относятся угроза прерывания беременности, развитие плацентарной недостаточности, СЗРП [22]. Патогенетически обоснованная профилактика с использованием витаминов, антиоксидантов, непрямых антикоагулянтов у пациенток с тромбофилиями в ранние сроки беременности позволяет улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы.

Таким образом, большое прогностическое и диагностическое значение в развитии перина-

тальных осложнений имеет определение наследственных факторов, основанных на выявлении полиморфизма генов эндотелиальной синтазы, фолатного цикла, которые сопровождаются нарушением реологических свойств крови, тромбогенного потенциала сосудистой стенки, микроциркуляторными нарушениями [3].

Существуют доказательства важной роли иммунной системы в развитии перинатальных осложнений, в частности изменение количества рецепторов прогестерона на лимфоцитах. У пациенток с высоким риском преждевременного прерывания беременности доля гесток, содержащих рецепторы прогестерона, существенно ниже, чем у здоровых женщин с тем же сроком беременности. В присутствии прогестерона лимфоциты вырабатывают прогестерониндуцирующий белковый фактор. В результате увеличивается активность Т-хелперных клеток 2-го типа, способствующих нормальному течению беременности, и снижается активность Т-хелперных клеток 1-го типа, оказывающих неблагоприятное действие на беременность. Восполнение недостатка эндогенного прогестерона с помощью гестагенов оказывает прямое воздействие на рецепторы прогестерона, что снижает риск ПО.

И. В. Менжинской и соавт. [23] проведен анализ распространенности антител к ХГЧ (анти-ХГЧ) при различных нарушениях репродуктивной функции, в том числе после программ ВРТ: частота выявления IgG — в 61,5% случаев, а IgG анти-ХГЧ — в 100%. Самая высокая частота анти-ХГЧ, по мнению авторов, наблюдалась у женщин после программ ВРТ, у которых беременность либо прерывалась на ранних сроках, либо протекала с угрозой прерывания. Появление анти-ХГЧ объясняется стимуляцией яичников гонадотропинами в программах ЭКО, а также подтверждается их наличием у первобеременных, принимавших гормональные контрацептивы. Кроме того, по мнению авторов, развитие аутосенсibilизации к ХГЧ обусловлено генетической предрасположенностью, поэтому рекомендуется более широкое обследование женщин с нарушениями репродуктивной функции на наличие антител к гонадотропинам.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что в развитии плода главная роль принадлежит нормальной функции фетоплацентарного комплекса, основным регулирующим звеном которого является плацента. Синтезируя и выделяя огромное количество биологически активных веществ белковой и стероидной структуры, в том числе и факторов роста, плацента способствует «выживанию» наполовину чужеродного плода в организме матери [5]. Система факторов роста включает полипептидные ростовые факторы, клеточные рецепторы, связывающие белки, регулирующие количество факторов роста, действующих на клетки-мишени [24]. Действием факторов роста определяются специфические изменения количественного состава субпопуляции лейкоцитов,

обусловливающих адекватную материнскую иммуносупрессию и **эндотелиальный ответ на внедрение трофобласта**. Для реализации факторов роста необходимо связывание их со специфическими рецепторами, которые чаще всего представлены растворимыми и трансмембранными изомерами, которые влияют на процессы в **эндотелии, в частности на ангиогенез** [24, 25].

Среди нарушений иммунной системы, которые могут привести к **ПО, определенное место занимают** изменения системы ангиогенеза и реализации механизмов эндотелиальной дисфункции на этапе инвазии и развития плодного яйца [26]. При этом формирование сосудистой сети происходит под влиянием множества регулирующих медиаторов, среди которых важная роль принадлежит представителям семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР). По данным К. А. Павлова, процесс васкуляризации ворсин у человека начинается примерно на **21-й день гестации, а предшественники** фетального эндотелия выявляются в строме ворсин уже на 15-й день беременности. Установлено, что СЭФР (VEGF-A), отвечающий за рост, формирование и **агрегацию предшественников** эндотелиальных клеток, начинает экспрессироваться на ранних сроках беременности, его источниками являются трофобласт и стромальные макрофаги ворсин [25]. При иммуногистохимическом исследовании установлено, что экспрессия VEGF-A и рецепторов СЭФР (VEGFR-2) наиболее интенсивна на ранних сроках беременности, с течением беременности выраженность их уменьшается [27]. Выяснено, что экспрессия СЭФР и его рецепторов возрастает в условиях гипоксии, противоположное действие оказывает гипоксия на плацентарный фактор роста (PLGF). Низкая концентрация кислорода в тканях будущей плаценты обуславливает высокую экспрессию СЭФР эндокринных желез (ED-VEGF) в первом триместре беременности. Установлено, что ED-VEGF подавляет процессы миграции и инвазии вневорсинчатого трофобласта путем снижения синтеза и активности матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов — **ведущих ферментов, синтезируемых** клетками цитотрофобласта в I триместре беременности. Таким образом, полноценные васкулогенез и ангиогенез в плаценте зависят от сбалансированного взаимодействия ангиогенных факторов, основное место среди которых отводится семейству СЭФР.

Л. В. Волкова [10] показала, что при неудачной имплантации плодного яйца уровень СЭФР в сыворотке крови повышен по сравнению с физиологической величиной. Дисрегуляторные процессы усиливаются также в **результате** повышения продукции СЭФР, стимулирующего пролиферацию клеток, контролирующего развитие и регресс сосудов [10]. Таким образом, высокий уровень СЭФР может способствовать неудачной имплантации плодного яйца и **стать ранним маркером** неудач при использовании ВРТ.

Содержание в сыворотке крови эпидермального фактора роста (ЭФР), играющего ключевую роль в **имплантации, росте и дифференцировке** плаценты, при невынашиваемой беременности в 2 раза выше, чем при физиологической. Аналогичная направленность имеет место и при трансформирующем факторе роста — β (ТФР- β), концентрация которого при угрожающем аборте в 1,8 раза выше, чем при нормальной беременности. Известно, что внутриклеточным сигнальным элементом, участвующим в реализации действий ЭФР и ТФР, является **растворимый рецептор**, уровень которого в сыворотке крови женщин с физиологическим течением беременности в 2,5 раза ниже, чем у беременных с угрозой невынашивания. Доказано, что для успешного течения беременности имеет значение не абсолютное содержание прогестерона в крови, а его **регулирующее действие** на биологически активные пептиды, это подтверждают результаты корреляционного анализа между факторами роста и прогестероном, т. е. для физиологического течения беременности важна не абсолютная концентрация прогестерона, а **правильная взаимосвязь** иммунной и эндокринной систем.

В основе полиморфизма перинатальных потерь ведущая роль принадлежит недостаточному обеспечению кровообращения в системе «матка — плацента — плод». Гипоперфузия тканей возникает вследствие недостаточной инвазии клеток цитотрофобласта в стенки сосудов и нарушения полноценной трансформации спиральных артерий, связанной с ней вазоконстрикцией, нарушением реологии крови, что в **результате приводит к** плацентарной дисфункции. Сосудистый эндотелий выполняет ряд функций (транспортную, метаболическую, регуляции гемостаза, поддержания тонуса и **проницаемости** сосудистой стенки), которые обеспечивают гемодинамическую стабильность тканевого обмена [28].

В свою очередь, отслойка хориона в ранние сроки гестации, которая, по-видимому, является результатом эндотелиальной дисфункции, в дальнейшем приводит к **таким осложнениям** беременности, как плацентарная недостаточность (21%), дистресс-синдром у плода (25%), преэклампсия (10%), преждевременные роды (5%), СЗРП (3%). Ранняя угроза выкидыша с **образованием** ретрохориальной гематомы может быть маркером наследственных тромбофилий и **предиктором** поздних акушерских осложнений [17].

Доказано, что оксид азота (NO), который синтезируется эндотелиальными клетками, является регулятором тонуса сосудов и **агрегации** тромбоцитов. В организме человека NO образуется из аминокислоты — L-аргинина с помощью фермента NO-синтазы, который находится в клетках эндотелия.

По данным В. А. Линде [29], выявлены достоверные изменения в содержании аргинина, пролина, активности аргиназы, нитроксидсинтазы, а также интенсивности продукции оксида

азота, пероксинитрита, нитрозотирозина и нитрозоглутатиона в плаценте при плацентарной недостаточности. Действие NO-синтазы приводит к генерации из аргинина оксида азота — мощного эндогенного вазодилатора и медиатора различных физиологических процессов. Известно, что уровень аргинина в сыворотке крови изменяется в течение беременности, значительно возрастая к ее середине и **возвращаясь к исходным величинам** перед родами. Важный «поставщик» аргинина при беременности — плацента, обеспечивающая пополнение аминокислоты не только для регуляции процессов клеточной дифференцировки, состояния сосудистой стенки и кровотока, но и для поддержания роста и развития плода, для которого аргинин является практически незаменимой аминокислотой.

По данным И. А. Жабченко [30] (2012), одним из главных регуляторов механизма расслабления сосудистой стенки является эндотелииновый релаксирующий фактор — вещество, секретирующееся клетками эндотелия и **имеющее действующее** начало в виде NO, образуется в организме из L-аргинина. При нормальной беременности NO увеличивается, а при преэклампсии снижается. Увеличение NO при беременности физиологически оправданно, так как уменьшает ответ иммунной системы кровообращения на синтезируемые эндогенно вазопрессоры, тем самым включается механизм защиты беременной от чрезмерного стрессорного воздействия. Возможно, при введении NO **извне** благодаря феномену, известному как «аргининовый парадокс», L-аргинин восстанавливает эндотелиальный синтез NO до нормального уровня, способствуя нормализации функции сосудов, не вызывая при этом избыточной вазодилатации.

По данным И. Т. Говорухи [31], беременность, которая наступает в результате ВРТ, развивается в **условиях оксидативного стресса, усиливающегося** при снижении адаптационных механизмов организма беременной, и **способствует возникновению** ранних изменений маточно-плацентарного кровотока.

Таким образом, одним из механизмов развития ПО, которые, как правило, обусловлены нарушениями гемодинамики в **системе «мать — плацента — плод»**, является формирование эндотелиальной дисфункции. Известно, что эндотелий выполняет транспортную, метаболическую функции, участвует в регуляции гемостаза, поддержании тонуса и проницаемости сосудистой стенки, что крайне важно для эффективной инвазии клеток цитотрофобласта в стенки сосудов, полноценной трансформации спиральных артерий. Доказано, что эндотелин-1, цГМФ, нитриты и нитраты, которые синтезируются эндотелиальными клетками, являются также регуляторами тонуса сосудов, участвующих в полноценном кровообращении в системе «мать — плацента — плод» и **влияющих на развитие** таких серьезных перинатальных осложнений, как преэклампсия, плацентарная недостаточность,

преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др.

Следует отметить, что существующие лечение и профилактика перинатальных осложнений при беременности, полученной после применения ВРТ, не всегда эффективны, поэтому поиск новых подходов к **их коррекции является актуальной задачей** акушерства.

Цель работы — уточнение патогенеза и разработка эффективных методов профилактики ПО беременности, наступившей после применения ВРТ.

Было обследовано 120 беременных, из них — 90 женщин, у **которых беременность наступила** после применения ВРТ (ЭКО с переносом эмбриона), и 30 — со спонтанной беременностью (контрольная группа). После применения ВРТ 90 беременных были разделены на две клинические группы (основную и сравнения). В основную группу вошли 45 женщин, которым для профилактики осложнений беременности дополнительно применялись озонотерапия **в сочетании с иммунокорректорами**. Группу сравнения составили 45 беременных, получавшие только общепринятую стандартную методику ведения беременности после применения ВРТ. Патогенетический эффект озонотерапии определяется высоким окислительно-восстановительным потенциалом озона. Медицинский озон при его использовании оказывает антимикробное, фунгицидное, противовирусное действие; его иммуномоделирующее влияние просходит путем повышения пролиферации лимфоцитов и **физиологической активности фагоцитарных клеток**; улучшение местного кровообращения осуществляется за счет стабилизации клеточных мембран; антигипоксическое действие происходит путем восстановления кислородно-транспортной функции крови [32, 33]. Доказанное ранее противовоспалительное и антигипоксическое действие озонотерапии снижает риск возникновения осложнений при его применении, **а отсутствие противопоказаний** позволяет без ограничений применять медицинский озон в акушерской практике для профилактики и лечения осложнений беременности.

Полиоксидоний — иммунокорректор, действие которого направлено на нормализацию клеточного звена иммунитета, содержания цитокинов и **иммуноглобулинов**, что имеет важное значение в прогрессировании беременности. Трансфер-фактор — иммуномодулятор, который относится к группе естественных, так называемых эндогенных, иммуномодуляторов, основу которых составляют вещества, представляющие собой природный пептид, получаемый из молозива коров. Основной функцией этого пептида в организме является обеспечение иммунной защиты от инфекционных агентов и **других антигенных веществ**, способных привести к нарушению жизненно важных процессов **в организме**. Трансфер-фактор стимулирует клеточное звено иммунной системы, **в частности лимфоциты-киллеры**, активизирует выработку иммуноцитоклинов, регулирует функции иммунитета. Достоинством трансфер-фактора

является то, что он не имеет противопоказаний к применению и не вызывает побочных влияний. Терапевтические мероприятия у беременных основной группы осуществлялись следующим образом: озонотерапия (по 200 мл озонированного раствора 5 раз через день) и полиоксидоний (ректальные свечи в течение 10 дн) применялись на предимплантационном этапе, трансфер-фактор (по 1 капсуле 2 раза в день в течение 14 дн) назначался с первого дня после переноса эмбриона.

Обследование, помимо общепринятого клинико-лабораторного и ультразвукового, включало определение уровня гормонов (ХГЧ, эстрадиол, прогестерон), иммунологических показателей (иммунограмма, уровень интерлейкинов, TNF α , sFASлиганд), маркеров эндотелиальной дисфункции (СЭФР, эндотелин-1, цГМФ, нитраты и нитриты) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Вектор-Бест» (Россия). Статистическую обработку проводили методами вариационной статистики и определения критерия Стьюдента.

В результате проведенного исследования было выяснено, что через 10–12 дн после переноса эмбриона уровень ХГЧ, прогестерона и эстрадиола у беременных основной группы достоверно не отличался от соответствующих показателей в крови женщин со спонтанно наступившей беременностью ($p > 0,05$). В то время как в группе сравнения уровни прогестерона ($29,3 \pm 3,1$ нг/мл) и эстрадиола ($7,8 \pm 1,2$ нг/мл) были достоверно ниже ($p < 0,05$).

В иммунограмме у женщин группы сравнения отмечено повышение общего количества Т-лимфоцитов (CD3 $^+$) до $62,3 \pm 8,1\%$, Т-хелперов (CD4 $^+$) до $32,8 \pm 1,3\%$ и Т-супрессоров (CD8 $^+$) до $21,6 \pm 1,3\%$. В гуморальном звене иммунитета определялось относительное снижение числа В-лимфоцитов, IgG ($7,9 \pm 0,6$ г/л) и IgA ($1,7 \pm 0,3$ г/л), усиление продукции провоспалительных цитокинов IL-1 ($62,5 \pm 4,7$ пг/мл), IL-6 ($6,1 \pm 0,7$ пг/мл) и TNF ($59,2 \pm 3,9$ пг/мл), повышение маркеров апоптоза sFAS ($6,89 \pm 0,71$ нг/мл).

При изучении эндотелинового статуса было выявлено: СЭФР в среднем составил $595,8 \pm 45,6$ пкг/мл, эндотелин-1 — $16,5 \pm 2,3$ нг/мл, цГМФ-, нитриты — $0,77 \pm 0,03$ мкмоль/л, нитраты и нитриты — $27,9 \pm 3,9$ мкмоль/л.

Полученные результаты обследования женщин группы сравнения достоверно отличались от таковых в основной и контрольной группах и расценивались как нарушение ангиогенеза, сопровождающееся эндотелиальной дисфункцией и нарушениями иммунного статуса, что в дальнейшем подтвердилось клиническими и ультразвуковыми данными угрожающего абортa, развития плацентарной дисфункции, СЗРП. У женщин основной группы было отмечено, что через 2 нед от начала проведенного лечения с использованием медицинского озона в сочетании с иммунокорректорами позитивно менялись иммунологические показатели: нормализовался уровень Т-хелперов (CD4 $^+$), Т-супрессоров (CD8 $^+$), содержание IgG

и IgA. Цитокиновый профиль соответствовал контрольным цифрам и достоверно отличался от показателей женщин группы сравнения ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание значительное снижение уровней эндотелина-1 ($2,6 \pm 0,7$ нг/мл), СЭФР ($78,3 \pm 12,5$ пкг/мл), повышение содержания вазодилататоров, что способствовало нормализации функции сосудов, предупреждению вазоспазма и восстановлению локальной гемодинамики.

При дальнейшем наблюдении симптомы угрожающего абортa наблюдались у 7 (15,5%) беременных основной группы и 32 (71,1%) женщин группы сравнения. Результаты проведенного ультразвукового исследования указывали на физиологическое развитие беременности, что подтверждалось отсутствием сегментарных сокращений миометрия и ретрохориальной гематомы, соответствием сроку беременности у 37 (82,2%) женщин основной группы в отличие от группы сравнения (22,2%), что свидетельствует о высокой эффективности комплексной профилактики осложнений течения беременности после применения ВРТ.

Анализируя дальнейшее течение беременности у обследованных женщин, было выявлено, что плацентарная дисфункция наблюдалась у 5 (11,1%) беременных основной группы и у 18 (40%) женщин группы сравнения; СЗРП преобладал в группе сравнения (35,5%), в то время как в основной группе его частота была в 2 раза ниже.

При оценке состояния новорожденных обращал на себя внимание тот факт, что в основной группе в удовлетворительном состоянии родилось 42 (93,3%) ребенка в отличие от группы сравнения, где чаще наблюдалась асфиксия новорожденных (28,8%) и гипотрофия плода у каждого второго ребенка.

Таким образом, предложенный комплекс мероприятий, направленный на оптимизацию ведения беременности, наступившей после применения ВРТ, позволяет улучшить течение гестационного периода, снизить количество перинатальных осложнений как для матери, так и для плода путем нормализации нарушенных звеньев регуляторных механизмов эндотелиальной системы и иммунологического гомеостаза, что достигается проведением озонотерапии и иммунокоррекции еще на предимплантационном этапе.

В результате проведенной работы можно сделать следующие выводы.

В патогенезе развития перинатальных осложнений беременности, полученной в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, важную роль играют изменения в иммунной и эндотелиальной системах организма беременной.

Применение озонотерапии в комплексе с иммунокорректорами способствует оптимизации течения гестационного процесса за счет нормализации иммунно-эндотелиальных факторов, что позволяет снизить частоту перинатальных осложнений как у матери, так и у плода, улучшить состояние новорожденного.

Список литературы

1. Бесплодный брак: практ. руководство; под ред. В. К. Чайки.— Донецк: Лавис, 2012.— 384 с.
2. *Бойчук Л. Г.* Особливості акушерських ускладнень та перинатальних наслідків у жінок з неплідністю, лікованою з застосуванням допоміжних репродуктивних технологій / Л. Г. Бойчук // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України.— К.: Інтермед, 2009.— С. 51–54.
3. *Мищенко В. П.* Сучасні напрямки прогнозування та діагностики плацентарної дисфункції / В. П. Мищенко, І. В. Руденко, О. В. Волченко // Таврич. медико-біологічний вестн.— 2012.— Т. 15, № 2.— Ч. 2 (58).— С. 150–152.
4. *Серова О. Ф.* Нове аспекты генеза ранних репродуктивных потерь / О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева, С. Ю. Марченко // Журн. акушерства и гинекологии.— 2011.— № 4.— С. 11–16.
5. *Сидельникова В. М.* Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы / В. М. Сидельникова.— М.: МЕДпресс-информ, 2010.— 224 с.
6. *Чечуга С. Б.* Прогнозування та профілактика невиношування вагітності у жінок із гіперцистеїнемією: автореф. на здобуття наук. степеня канд. мед. наук / С. Б. Чечуга.— Вінниця, 2009.— 32 с.
7. *Воронова И. И.* Иммуные факторы как причина осложнения протекания беременности / И. И. Воронова, Т. Н. Демина. // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України.— К.: Інтермед, 2010.— С. 53–57.
8. *Жук С. И.* Проблемы невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения / С. И. Жук // Здоровье женщины.— 2006.— № 2.— С. 40–43.
9. *Gordienko I.* Prenatal examination of twin pregnancies in 114 patients of high risk group (including IVF) / I. Gordienko, G. Grebinichenko, A. Nosko // The J. of Maternal-Fetal&Neonatal Medicine.— 2009.— Vol. 22, Suppl. 1.— P. 49.
10. *Волкова Л. В.* Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО / Л. В. Волкова, О. С. Аляудина // Акушерство и гинекология.— 2011.— № 4.— С. 126–129.
11. *Воронін К. В.* Вплив мутації гену метилентетрагідрофолатредуктази та гіпергомоцистеїнемії на виношування вагітності / К. В. Воронін, Т. О. Лоскутова, Н. В. Давиденко // Таврич. медико-біологічний вестн.— 2012.— Т. 15, № 2.— Ч. 2 (58).— С. 51–53.
12. *Галич С. Р.* Клиническое значение гестационной эндотелиопатии / С. Р. Галич, Д. Г. Коньков, Г. С. Белканиа // З турботою про жінку.— 2013.— № 2.— С. 64–67.
13. *Дубоссарская З. М.* Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода / З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука // Таврич. медико-біологічний вестн.— 2011.— Т. 14, № 3.— Ч. 1 (55).— С. 75–77.
14. *Макацария А. Д.* Системные синдромы в акушерско-гинекологической практике / А. Д. Макацария.— М.: МИА, 2010.— 888 с.
15. *Glinianaia S. V.* Stillbirth and neonatal mortality in monochorionic and dichorionictwins: a population-based study / S. V. Glinianaia, M. A. Obeyesekera, S. Sturgiss // Human Reprod.— 2011.— Vol. 26 (9).— P. 2549–2557.
16. *Kujovich J. L.* Thrombophilia and pregnancy complications / J. L. Kujovich // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2004.— Vol. 191.— P. 412–424.
17. *Мондоева С. С.* Тромбофилия и потеря беременности / С. С. Мондоева, Г. А. Суханова, Н. М. Подзолкова // Тромбоз, гемостаз и реология.— 2009.— № 3.— С. 21–28.
18. *Ford H. B.* Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis and therapy / H. B. Ford, D. J. Schust // Rev. Obstet. Gynecol.— 2009.— Vol. 2, № 2.— P. 76–83.
19. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers / L. Slavik, J. Prochazkova, M. Prochazka [et al.] // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.— 2011.— Vol. 155.— P. 1–5.
20. *Иконников М. В.* Медико-генетическое обследование супружеских пар, включенных в программы вспомогательных репродуктивных технологий / М. В. Иконников, Ж. И. Глинкина, Л. Н. Кузьмичев // Акушерство и гинекология.— 2010.— № 2.— С. 44–47.
21. *Пахомов С. П.* Роль толл-подобных рецепторов 2 и 4 в развитии невынашивания беременности ранних сроков / С. П. Пахомов, О. П. Лебедева, Н. Ю. Старцева // Таврич. медико-біологічний вестн.— 2012.— Т. 15, № 2.— Ч. 2 (58).— С. 326.
22. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева [и др.] // Практ. медицина.— 2012.— № 3 (58).— С. 9–21.
23. *Менжинская И. В.* Распределение по подклассам IgG и патогенетическая активность аутоантител к хорионическому гонадотропину человека при нарушениях репродуктивной функции у женщин / И. В. Менжинская // Акушерство и гинекология.— 2011.— № 3.— С. 32–37.
24. *Guzeloglu-Kayisli O.* The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions / O. Guzeloglu-Kayisli, A. Kayisli, H. S. Taylor // Seminars in reproductive medicine.— 2009.— Vol. 27, № 1.— P. 62–79.
25. *Павлов К. А.* Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста / К. А. Павлов, Е. А. Дубова, А. И. Щеголев // Акушерство и гинекология.— 2011.— № 3.— С. 11–16.
26. *Чуб В. В.* Стадии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при осложненном течении беременности / В. В. Чуб, Л. И. Школа, В. А. Климов // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України.— К.: Інтермед, 2006.— С. 741–743.
27. *Соколов Д. И.* Экспрессия VEGF и рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты

- в норме и при гестозе / Д. И. Соколов, А. В. Колобов, Л. В. Печерина // Бюлл. эксперим. биол.— 2008.— № 3.— С. 321–325.
28. *Коньков Д. Г.* Особенности гемодинамического обеспечения беременности на фоне гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков // Таврич. медико-биологический вестн.— 2012.— Т. 15, № 2.— Ч. 1 (58).— С. 158–162.
29. *Линде В. А.* Роль аргининового дисбаланса в развитии плацентарной недостаточности / В. А. Линде, Т. Н. Погорелова, Н. А. Друккер // Акушерство и гинекология.— 2011.— № 4.— С. 26–30.
30. *Жабченко И. А.* Роль донаторов оксида азота в комплексе лечебных мероприятий при преэклампсии / И. А. Жабченко, А. Г. Цыпкун, А. М. Живкий // Таврич. медико-биологический вестн.— 2012.— Т. 15, № 2.— Ч. 1 (58).— С. 126–132.
31. *Говоруха И. Т.* Особенности эмбрионального и раннего фетального периода развития беременности у пациенток с излеченным бесплодием / И. Т. Говоруха, В. П. Квашенко, И. К. Акимова // Таврич. медико-биологический вестн.— 2011.— Т. 14, № 3.— Ч. 1 (55).— С. 50–52.
32. *Грищенко В. И.* Озонотерапия в акушерско-гинекологической практике: метод. указания для врачей / В. И. Грищенко, В. С. Лупояд, В. В. Ганичев.— Харьков, 2005.— 20 с.
33. *Алехина С. П.* Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С. П. Алехина, Т. Г. Щербатюк.— Н. Новгород: Литера, 2003.— 240 с.

ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

М. О. ЩЕРБИНА, В. В. ЛАЗУРЕНКО, Н. М. ПАСІЄШВІЛІ, М. І. АНТОНЯН

Подано патогенез, діагностику та шляхи корекції і профілактики перинатальних ускладнень у вагітних після використання допоміжних репродуктивних технологій на основі комплексного обстеження жінок та їх новонароджених. Показано, що основою патологічних змін є ендотеліальна дисфункція — одна із центральних патогенетичних ланок розвитку перинатальних ускладнень.

Ключові слова: перинатальна патологія, репродуктивні технології, ендотеліальна дисфункція.

PREVENTION OF PERINATAL PATHOLOGIES IN PREGNANT WOMEN FOLLOWING AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

N. A. SCHERBINA, V. V. LAZURENKO, N. M. PASIYESHVILI, M. I. ANTONYAN

The pathogenesis, diagnosis and methods to prevent and correct perinatal pathologies in the pregnant women after auxiliary reproductive technologies based on complex investigation of women and newborn are presented. It is shown that systemic pathological changes result from endothelial dysfunction which is one of the central pathogenetic links of perinatal complications.

Key word: perinatal pathologies, reproductive technologies, endothelial dysfunction.

Поступила 06.11.2013