

шая базальную пластинку, внедряется в просвет спиралевидных артерий и замещает эндотелий. У женщин II гр. островки интерстициального трофобласта встречаются относительно реже. Их внедрение в просвет спиралевидных артерий происходит вяло, активного замещения выстилающего их эндотелия наблюдается.

**Выводы:**

1. У женщин с прерывающейся на 11–12 неделе беременности концентрация ФРП в сыворотке крови и надосадочной жидкости хориальной ткани в среднем в 6,5 и 3,5 раза соответственно меньше, чем при физиологической.

2. Сильная прямая корреляционная связь концентрации ФРП в исследуемых средах при физиологической (0,81) и прерывающейся беременности (0,70) позволяет заключить, что его содержание в сыворотке крови увеличивается пропорционально об-

разованию в хориальной ткани и определяет характер течения беременности.

3. Усредненная площадь и число терминальных ворсин на единицу площади при физиологической беременности больше, чем при физиологической беременности больше, чем при невынашенной беременности.

4. Корреляционный анализ концентрации ФРП в сыворотке крови и количества терминальных ворсин в сравниваемых группах выявляет прямую зависимость между ними и более высокие его значения при физиологическом течении беременности.

5. При физиологической беременности как по числу и степени дифференцированных, так и по объему цитоплазмы и ядра децидуальные клетки существенно опережают таковые при прерывающейся беременности.

**Список литературы:**

1. Кирющенко П. А. Принципы подготовки к беременности женщин с синдромом привычной потери беременности в I триместре. // Consilium Medicum. № 7, 2005, с. 566–568.
2. Лакин Г. Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 304 с.
3. Насонов Е. Л. Антифосфолинидный синдром. – М.: Литерра, 2004. – 268 с.
4. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 447 с.
5. Сидельникова В. М., Сухих Г. Г. Невынашивание беременности. – М.: МИА, 2011. – 536 с.
6. Тетруашвили Н. К. Анализ причин привычных ранних потерь беременности. // Врач, № 8, 2008, с. 54–57.

*Frolova Tatyana Vladimirovna,*

*Head of Department of pediatric Kharkiv national medical university, professor*

*Lazurenko Viktoriya Valentinovna*

*Professor of Department of obstetric and gynecology N1 Kharkiv national medical university*

*Murizina Irina Yurievna*

*Assistant of Department of obstetric and gynecology N1 Kharkiv national medical university*

*Schedrov Andrey Alexandrovich*

*Assistant of Department of obstetric and gynecology N1 Kharkiv national medical university*

*Kuricheva Natalia Yurievna*

*Assistant of Department of obstetric and gynecology N1 Kharkiv national medical university*

*E-mail: frolovatv67@mail.ru*

## **The clinical-pathogenetic approaches to treatment of pregnancy complications after IVF**

**Abstract:** The study is dedicated to treatment efficient improvement in patients with the complications of the pregnancy after IVF. Basing on clinico-immunological investigations in 120 women complex pathogenetic mechanisms of pregnancy to pathologic process by evaluation of hormonal balance, hemodynamic and immunological changes, endothelial disfunction were studied. Efficiency of new therapeutic scheme of complex treatment of pregnancy complications after IVF was scientifically grounded.

**Key words:** complications of the pregnancy, IVF, ozone therapy, immunocorrection.

*Фролова Татьяна Владимировна*  
зав. кафедрой педиатрии Харьковского национального  
медицинского университета, профессор  
*Лазуренко Виктория Валентиновна*  
профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1  
Харьковского национального медицинского университета  
*Мурызина Ирина Юрьевна*  
ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1  
Харьковского национального медицинского университета  
*Щедров Андрей Александрович*  
ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1  
Харьковского национального медицинского университета  
*Куричева Наталья Юрьевна*  
ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1  
Харьковского национального медицинского университета  
E-mail: frolovatv67@mail.ru

## **Клинико–патогенетические подходы к лечению осложнений беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий**

**Аннотация:** Работа посвящена улучшению эффективности лечения пациенток с осложнениями беременности, наступившей после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). На основании проведенных клинико-иммунологических исследований у 120 женщин исследованы патогенетические механизмы развития осложнений беременности после применения ВРТ. Доказано, что осложнения возникают на фоне иммунологических расстройств, гормонального дисбаланса, гемодинамических нарушений и эндотелиальной дисфункции. В работе научно обосновано, что предложенная комплексная терапия проявляет высокую эффективность в лечении осложнений беременности, наступившей после использования ВРТ.

**Ключевые слова:** осложнения беременности, вспомогательные репродуктивные технологии, медицинский озон, иммунокоррекция.

Течение беременности после лечения бесплодия с применением ВРТ характеризуется высокой частотой развития осложнений (невынашивание беременности, задержка роста плода, плацентарная недостаточность), что и обуславливает актуальность работы [3,384–425; 6,298–336]. Наиболее частыми причинами осложнений беременности считаются гормональные, воспалительные, иммунологические и полиэтиологические факторы, в то же время 25% причин гестационных осложнений после ВРТ остаются невыясненными [2,53–57; 5,11–16; 7,76–83]. Недостаточно определена роль эндотелиальной дисфункции в развитии осложнений беременности после применения ВРТ [1, 126–129; 4, 11–16].

**Цель работы** — снижение частоты осложнений беременности, полученной после применения вспомогательных репродуктивных технологий, путем определения клинико–патогенетических особенностей и оптимизации комплексной терапии.

**Материалы и методы исследования.** Для достижения цели работы было обследовано 120 женщин, которые были разделены на три клинические группы. В I клиническую группу (контрольную) вошли 30 (25%) женщин с физиологически полученной беременностью, во II клиническую группу (основную) вошли 45 (37,5%) беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий, получавших комплексное лечение, включающее озонотерапию и иммунокоррекцию. III клиническую группу составили 45 (37,5%) беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий, получавших стандартную гормональную поддержку беременности.

Помимо общепринятого клинико-лабораторного и ультразвукового исследования методы обследования включали определение уровня гормонов, иммунологическое исследование, определение факторов эндотелиальной дисфункции. Определение гормонов

в сыворотке крови (прогестерон, эстрадиол, хорионический гонадотропин) проводилось иммуноферментным методом при помощи стандартных наборов реактивов (Беларусь).

Для изучения иммунологических показателей в сыворотке крови проводились тесты первого и второго порядка, которые характеризуют основные показатели клеточного и гуморального иммунитета и состояние фагоцитарных клеток. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом непрямой поверхностной иммунофлюоресценции. Для исследования гуморального звена иммунитета определяли иммуноглобулины А, М, G, суммарные антитела к тканевому фактору, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов.

Для определения концентрации цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 и

TNF) использовали наборы реагентов "Протеиновый контур" (г. Санкт-Петербург). Определение эндотелин-1 в плазме крови проводили иммуноферментным методом при помощи набора реактивов Endothelia-1 ELISA (Англия). Определение содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), sFAS-лиганда, нитритов и нитратов проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов "Вектор-Бест" (Россия). Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики и определения критерия Стьюдента.

**Результаты работы и их обсуждение.** В результате проведенного исследования было выяснено, что через 10–12 дней после переноса эмбриона у женщин, которые в дальнейшем имели признаки угрожающего аборта, уровень ХГЧ в крови равнялся  $195 \pm 25$  мМЕ/мл ( $P < 0,05$ ), уровень прогестерона  $-9,3 \pm 1.1$  нмоль/л, эстрадиола  $-5,2 \pm 0.7$  нмоль/л ( $P < 0,05$ ). Причем в отличие от уровня ХГЧ и эстрадиола уровень прогестерона достоверно не отличался от показателей, полученных от женщин со спонтанной беременностью и без признаков угрожающего аборта.

В иммунограмме выявлено повышение общего количества Т-лимфоцитов (СД3+) до  $62.3 \pm 8,1\%$  ( $P < 0,05$ ), Т-хелперов (СД4+) до  $32.8 \pm 1.3\%$  ( $P < 0,05$ ) и Т-супрессоров (СД8+) до  $21.6 \pm 1.3\%$  ( $P < 0,05$ ). Полученные результаты можно объяснить активацией клеток Тх1 типа, которые способствуют прерыванию беременности. 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 цитоки-

нов 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), что может указывать на онтогенетическое воспаление вокруг области nidации бластоцисты ( $P < 0,05$ ).

При изучении эндотелиинового статуса было выявлено: СЭФР в среднем составил  $595,8 \pm 45,6$  пкг/мл, эндотелин-1  $-16.5 \pm 2.3$  нг/мл, нитриты —  $0,77 \pm 0.03$  мкмоль/л, нитраты и нитриты  $-27,9 \pm 3.9$  мкмоль/л ( $P < 0,05$ ).

Полученные результаты обследования женщин после ВРТ достоверно отличались от женщин контрольной группы и были расценены как нарушение ангиогенеза сопровождающееся эндотелиальной дисфункцией и нарушениями иммунного статуса, что в дальнейшем подтвердилось клиническим и ультразвуковыми данными угрожающего аборта. Все беременные с выявленными отклонениями в иммунном и эндотелиальном статусе нуждались в адекватной коррекции нарушенных параметров с учетом клинического течения беременности. В зависимости от метода лечения, как указывалось ранее, женщины были разделены на основную группу и группу сравнения. В результате проведенных исследований было выяснено, что через 2 недели от начала проведенного лечения с использованием медицинского озона и ректальных свечей полиоксидония позитивно менялись иммунологические показатели у женщин основной группы: нормализовался уровень Т-хелперов (СД4+), Т-супрессоров (СД8+), 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), что способствовало нормализации функции сосудов, предупреждению вазоспазма и восстановлению локальной гемодинамики.

После проведенного лечения симптомы угрожающего аборта наблюдались у 8 (26,6%) беременных основной группы и 26 (81,3%) женщин группы сравнения ( $P < 0,05$ ). Также об эффективности комплексной профилактики осложнений течения беременности после применения ВРТ свидетельствуют результаты проведенного ультразвукового исследования (отсутствие сегментарных сокращений миометрия, ретрохориальной гематомы, несоответствие сроку беременности и др) у большинства женщин основной группы (73,3%) в отличие от группы сравнения (16,7%) ( $P < 0,05$ ).

Анализируя дальнейшее течение беременности у обследованных женщин было выявлено, что плацентарная дисфункция наблюдалась у 7 (23,3%) беременных основной группы и у 20 (62,5%) женщин группы сравнения; также синдром задержки роста плода преобладал в группе сравнения (37,5%), в то время как в основной группе его частота составила 16,6% ( $P < 0,05$ ).

Оценивая состояние новорожденных, обращает на себя внимание, что в основной группе в удовлетворительном состоянии родилось 27 (90%) детей в отличие от группы сравнения, в которой чаще наблюдалась асфиксия новорожденных (22%) и гипотрофия плода (58%).

Использование комплексной патогенетически обоснованной терапии позволило снизить невынашивание беременности в 3,5 раза, преэклампсию — в 3 раза, плацентарную дисфункцию — в 2,8 раза, задержку роста плода — в 2,4 раза, тем самым значительно улучшив течение беременности, качественно снизив количество осложнений и перинатальных потерь.

Таким образом, предложенный комплекс мероприятий, направленный на оптимизацию ведения беременности после применения ВРТ позволяет улучшить течение беременности, снизить число осложнений как для матери, так и для плода, путем нормализации нарушенных звеньев регуляторных механизмов эндотелиальной системы и иммунологического гомеостаза у беременных уже на ранних сроках гестации.

**Выводы:** 1. Гестационные осложнения возникают на фоне иммунологических нарушений, дисбаланса в гормональной системе, гемодинамических и реологических нарушений фето-плацентарного комплекса, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса.

2. Комплексное лечение осложнений беременности, полученной после применения вспомогательных репродуктивных технологий с учётом их патогенетических особенностей, приводит к более раннему и стабильному клиническому эффекту, по сравнению с традиционной терапией.

#### References:

1. Волкова Л. В. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО/Волкова Л. В., Аляутдина О. С. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 126–129.
2. Воронова И. И. Иммунные факторы как причина осложнений течения беременности/Воронова И. И., Демина Т. Н. // Сб. научных трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – К.: Интермед, 2010. – С. 53–57.
3. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство/под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. – М.: ГЭОТАР. – Медиа. – 2010. – С. 384–425.
4. Павлов К. А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста/Павлов К. А., Дубова Е. А., Щеголев А. И. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 11–16.
5. Серова О. Ф. Новые аспекты генеза ранних репродуктивных потерь/О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева, С. Ю. Марченко // Журнал акушерства и гинекологии. – 2011. – № 4. – С. 11–16.
6. Сидельникова В. М., Г. Т. Сухих. Невынашивание беременности. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – С. 298–336 с.
7. Ford H. B. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis and therapy/H. B. Ford, D. J. Schust // Rev. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 2, – N2. – P. 76–83.