

ПРИЧИНЫ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

© О.Н. Аржанова^{1,3}, Ю.М. Пайкачева², Р.В. Капустин¹, А.В. Рулёва¹, Н.Г. Ничипорук³

¹ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

²ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург;

³ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 25–33. doi: 10.17816/JOWD66325-33

Поступила в редакцию: 05.04.2017

Принята к печати: 11.05.2017

■ Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) остается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. В связи с этим особую актуальность приобретает прогнозирование данного осложнения беременности. В настоящее время в популяции увеличивается частота беременностей, наступивших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). По данным литературы, беременности после ВРТ по сравнению с наступившими естественным путем сопровождаются более высоким риском невынашивания, а также формированием плацентарной недостаточности. Наиболее часто в программы ВРТ вступают женщины старшего возраста, имеющие особенности эндокринного и соматического статуса. Целью нашего исследования явилось изучение течения беременности, наступившей с помощью ВРТ, выделение групп риска, угрожаемых по развитию плацентарной недостаточности. Изучена 261 история болезни женщин с одноплодной беременностью, наступившей в результате программ ВРТ. Данная выборка является основной. У 167 женщин отмечалась ХПН. Были выделены две группы беременных: в I группу вошли 86 пациенток, у которых плацентарная недостаточность сочеталась с гестозом, во II — 81 женщина с плацентарной недостаточностью без гестоза. Группу сравнения составили 30 женщин без бесплодия в анамнезе с одноплодной беременностью, наступившей спонтанно. Развитие плацентарной недостаточности при одноплодной беременности, наступившей в результате ВРТ, зависит в большей степени от соматической патологии, обусловленной в том числе и возрастом беременных. Вышеизложенное свидетельствует о необходимости выделения пациенток после ВРТ в группу высокого риска по развитию гестоза и плацентарной недостаточности.

■ **Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии; хроническая плацентарная недостаточность; задержка внутриутробного развития плода; осложнения беременности; гестоз.

CAUSES OF PATIENTS' OBSTETRIC COMPLICATIONS AFTER ART

© O.N. Arzhanova^{1,3}, Y.M. Paykacheva², R.V. Kapustin¹, A.V. Rulova¹, N.G. Nichiporuk³

¹FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia;

²FSBHI "L.G. Sokolov Clinical hospital No 122" of the Federal medical-biological agency, Saint Petersburg, Russia;

³FSBEI of HPE "Saint Petersburg State University", Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(3):25-33. doi: 10.17816/JOWD66325-33

Received: 05.04.2017

Accepted: 11.05.2017

■ Chronic placental insufficiency remains a major cause of perinatal morbidity and mortality. In this regard, prediction of this pregnancy complications becomes particularly relevant. Currently, the frequency of pregnancy as result of assisted reproductive technology (ART) increases among the population. Pregnancies after ART administration compare to naturally occurred are accompanied by a higher risk of miscarriage as well as the formation of placental insufficiency. Older women with endocrine and physical disorder participate in the ART programs most frequently. The aim of our study was to investigate the course of pregnancy, after ART administration, selection groups threatened by the development of placental insufficiency. 261 medical records of women with singleton pregnancies after ART have been studied. It was the main group. 167 women had a chronic placental insufficiency. There were allocated two groups of pregnant women: group I – 86 patients with placental insufficiency and preeclampsia, group II – 81 women with placental insufficiency indeed. The comparison group consisted of 30 women without infertility with a normal singleton pregnancy.

The development of placental insufficiency in the main group (after ART) depends on a large causes of somatic pathology due to age of pregnant women as well. Therefore, patients after ART have to allocate in the high risk group of developing preeclampsia and placental insufficiency.

■ **Keywords:** assisted reproductive technology; chronic placental insufficiency; intrauterine fetal growth; complications of pregnancy; preeclampsia.

Введение

Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) остается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности, которая приводит к неблагоприятным последствиям в дальнейшей жизни ребенка. Основными клиническими проявлениями и исходами ХПН являются хроническая гипоксия плода (ХГП) и задержка роста плода (ЗРП), а при крайней степени декомпенсации — его антенатальная гибель. Ведущую роль в развитии ХПН и нарушенного состояния плода отводят действию гипоксии как универсального фактора риска [1].

В группе беременных высокого риска по развитию перинатальной патологии частота ПН составляет 50–70 % и имеет четкую тенденцию к росту. Учитывая большое значение ПН как основного фактора задержки развития плода, особую актуальность приобретает прогнозирование данного осложнения беременности [1].

В настоящее время в популяции увеличивается частота беременностей, наступивших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности, применяется экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), внутриматочная инсеминация спермы, донорские программы, перенос замороженных эмбрионов (ПЭ).

В мире имеется большое количество исследований, посвященных проблеме невынашивания беременности после ВРТ. Это связано с расширяющимися возможностями при использовании новых репродуктивных технологий и накоплением большого опыта в лечении бесплодия [2, 3]. При этом частота бесплодных браков остается на достаточно высоком уровне без тенденции к снижению и выявляется у 15–20 % супружеских пар [4, 5]. По данным литературы, беременности после ВРТ по сравнению с наступившими естественным путем сопровождаются высоким риском невынашивания, а также формирования плацентарной недостаточности, влияющей на перинатальное благополучие. Острая и декомпенсированная ХПН угрожает жизни матери и ребенка. Это связано не только с исходным высоким

уровнем экстрагенитальной патологии в этой группе пациенток, но и с нарушениями генеративной функции, большую долю которой составляет патология эндометрия. Частота преждевременных родов находится на уровне 20–30 % случаев, а для многоплодной беременности — на уровне от 46,1 до 100,0 % при двойнях и тройнях соответственно, что характеризуется сопутствующими патологическими состояниями у детей (асфиксия, гипотрофия, синдром дыхательных расстройств, церебральные расстройства и др.) [6]. Мнения исследователей о состоянии здоровья детей, рожденных в результате ВРТ, крайне противоречивы. По данным D. Meschede et al., у детей выявляется высокая частота развития врожденных аномалий хромосом и аутосомных транслокаций. Возможно, в некоторых случаях это является наследуемым признаком и передается потомству, что повышает у них риск развития бесплодия [7]. По данным K.J. Middelburg et al., соматическое здоровье и умственно-психическое развитие детей не зависит от ВРТ и связано с социальным статусом семьи и образованием родителей [8]. Однако ряд других исследователей показали, что дети, зачатые при использовании методов ВРТ, чаще страдают различными врожденными заболеваниями и пороками развития сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем, а также имеют проблемы в психофизическом развитии. При оценке отдаленного развития многие исследователи отмечают наличие таких психических расстройств, как аутизм, нарушение поведения, умственная отсталость или неврологические нарушения, например детский церебральный паралич [3]. Однако прямых корреляций с медицинскими технологиями обнаружено не было.

Классификация и этиология плацентарной недостаточности

Плацентарная недостаточность — это синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями, возникающий в результате сложной реакции плаценты и плода в ответ на различные патологические состояния материнского организма [9].

В основе данного синдрома лежат патологические изменения в плодово- или маточно-плацентарном комплексах с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. При этом нарушаются транспортная, трофическая, эндокринная, метаболическая и антиоксидантная функции плаценты. Степень сохранности последних определяет развитие и состояние плода, а также новорожденного. На основании комплексного анализа морфофункционального состояния плацент В.Е. Радзинский выделил следующие формы хронической плацентарной недостаточности [10].

- Компенсированная плацентарная недостаточность характеризуется начальными проявлениями нарушений в системе мать — плацента — плод с активацией компенсаторно-приспособительных механизмов, что создает условия для дальнейшего развития плода и прогрессирования беременности.
- Субкомпенсированная плацентарная недостаточность, при которой происходит предельное напряжение защитных механизмов; при этом увеличивается риск внутриутробных осложнений для плода.
- Декомпенсированная плацентарная недостаточность характеризуется срывом компенсаторно-приспособительных механизмов, развитием необратимых морфофункциональных нарушений, что обуславливает высокий риск серьезных осложнений для плода, включая его антенатальную и интранатальную гибель.

Некоторые авторы также выделяют критическую форму плацентарной недостаточности [9]. Она характеризуется необратимыми функционально-структурными нарушениями в системе мать — плацента — плод, которые приводят к антенатальной гибели плода.

В зависимости от того, в каких структурных единицах плаценты возникают патологические процессы, выделяют три основные формы плацентарной недостаточности: гемодинамическую, плацентарно-мембранную, клеточно-паренхиматозную [11].

1. Гемодинамическая форма плацентарной недостаточности характеризуется нарушением в маточно-плацентарном или плодово-плацентарном бассейне.
2. Плацентарно-мембранная форма проявляется снижением способности плацентар-

ной мембраны к транспорту метаболитов, нарушением синцитиокапиллярного метаболизма.

3. Клеточно-паренхиматозная плацентарная недостаточность вызвана изменениями ферментативной функции синцития, нарушением клеточной активности трофобласта и плаценты.

Данная классификация достаточно условна, поскольку отражает лишь первичное звено патогенеза плацентарной недостаточности. В дальнейшем в патологический процесс вовлекаются другие механизмы, что обуславливает трудности в выделении какой-либо одной патогенетической формы плацентарной недостаточности.

В клинической практике выделяют первичную и вторичную плацентарную недостаточность.

Первичная плацентарная недостаточность диагностируется до 16 недель беременности, при формировании плаценты в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации под влиянием генетических, эндокринных, инфекционных и других факторов, влияющих на организм женщины. Условия для имплантации яйцеклетки могут быть изменены в результате замедленного деления зиготы, нарушения васкуляризации эндометрия, недостаточности децидуальной ткани, которая чаще всего связана с гормональными расстройствами, атрофическими изменениями эндометрия после аборта, воспалительными заболеваниями и аномалиями развития полового аппарата женщины [9, 12].

Вторичная плацентарная недостаточность развивается на фоне сформировавшейся плаценты при сроке беременности более 16 недель. Основными причинами вторичной плацентарной недостаточности являются экстрагенитальные (нарушение жирового обмена, гипертоническая болезнь, пороки сердца, сахарный диабет, заболевания почек и мочевыводящих путей), инфекционные заболевания, а также осложнения беременности (гестоз, угроза прерывания) [9]. При сочетании угрозы прерывания беременности и гестоза плацентарная недостаточность выявляется в 57 %.

По особенностям течения и клинической картины вторичная плацентарная недостаточность может быть острой и хронической [13].

В развитии острой недостаточности плаценты главную роль играют острые нарушения маточно-плацентарного кровообращения, такие

как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, инфаркты или тромбозы межворсинчатого пространства [9].

В этиологии хронической плацентарной недостаточности большое значение имеют длительные или повторные воздействия различных повреждающих факторов внутренней или внешней среды [14]. Определенную роль в развитии первичной и вторичной плацентарной недостаточности играют и нарушения адаптации материнского организма к беременности.

Среди причин плацентарной недостаточности выделяют эндо- и экзогенные факторы. Эндогенные факторы вызывают нарушение плацентации и созревания ворсин хориона, при которых первично может возникнуть сосудистая и ферментативная недостаточность. К экзогенным факторам относят причины, действие которых приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и формированию вторичной плацентарной недостаточности [9].

Различные этиологические факторы, воздействуя первоначально на разные этапы развития и формирования плаценты, в дальнейшем вовлекаются в общий патогенетический механизм развития плацентарной недостаточности. Несмотря на различные причины плацентарной недостаточности, патологические изменения охватывают всю плаценту в целом, приводя к тотальному нарушению ее функций [15].

Изменения в плаценте происходят при экстрагенитальных заболеваниях, которые играют важную роль в развитии плацентарной недостаточности: патология сердечно-сосудистой системы, заболевания почек, сахарный диабет, нарушение жирового обмена и другие.

Особое место в этиологии плацентарной недостаточности принадлежит артериальной гипертензии, на фоне которой плацентарная недостаточность развивается более чем у трети беременных [9].

Среди патологии сердечно-сосудистой системы важную роль в формировании плацентарной недостаточности играет варикозная болезнь. Данная нозология развивается при стойком необратимом расширении и удлинении вен вследствие грубых патологических изменений их стенок и клапанного аппарата [16]. Варикозная болезнь встречается в среднем у 15–30 % беременных. Во время беременности венозная недостаточность носит прогрессиру-

ющий характер, что приводит к ухудшению венозного оттока из интервиллезного пространства и вен параамниона.

К факторам риска по развитию плацентарной недостаточности относятся такие осложнения текущей беременности, как гестоз, угроза прерывания беременности, аномалия расположения и прикрепления плаценты, многоплодная беременность, урогенитальная инфекция. Наибольшее значение в формировании плацентарной недостаточности имеет гестоз. При преэклампсии частота плацентарной недостаточности наибольшая, при этом увеличивается частота субкомпенсированной и декомпенсированной форм.

Таким образом, плацентарная недостаточность представляет собой серьезное осложнение беременности, причины которого достаточно многочисленны и чаще всего зависят от соматического статуса матери и ее возраста.

Особенности анамнеза у женщин, планирующих программы вспомогательных репродуктивных технологий

По данным литературы, почти у половины женщин с бесплодием в анамнезе имеет место внематочная беременность, а у каждой четвертой — спонтанные аборт. При этом искусственный аборт встречается у каждой третьей пациентки [17].

Наиболее часто в программы ВРТ вступают женщины старшего возраста, имеющие особенности эндокринного статуса, выражающиеся в гормональной недостаточности яичников. К ним относятся в большей степени недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла, в меньшей — ановуляция. При этом практически каждая вторая женщина в своем анамнезе имеет вторичное бесплодие, длительность которого, по данным литературы, в среднем составляет 8,3 года [18]. Женщины, вступающие в протоколы ВРТ и имеющие в анамнезе вторичное бесплодие, в подавляющем большинстве случаев являются первородящими. Это может быть объяснено как особенностями эндокринного статуса пациенток, так и наличием отягощенного гинекологического анамнеза.

Среди заболеваний женских половых органов у пациенток, планирующих беременность с помощью ВРТ, наиболее часто встречаются хронические воспаления придатков, проявляющиеся у многих женщин в виде гидросальпингса, тубоовариальных образований. Наружный

генитальный эндометриоз, миома матки диагностируются практически у каждой шестой женщины, а синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — у каждой девятой. Важно отметить, что СПКЯ и миома матки практически во всех случаях сочетаются с хроническим аднекситом.

Среди соматических заболеваний наиболее часто встречается патология сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, высокий процент женщин имеет в анамнезе аппендэктомии и хронический тонзиллит. Из патологии эндокринной системы наиболее часто отмечаются заболевания щитовидной железы, которые выявляются у каждой пятой женщины.

Особенности течения беременности и родов после программы вспомогательных репродуктивных технологий

По данным литературы, около 30–35 % беременностей, наступивших в результате программ ВРТ, заканчиваются родами. При этом в структуре родов 11,5 % являются преждевременными, что в отличие от спонтанно наступившей беременности встречается практически в два раза чаще (рис. 1). Спонтанный аборт происходит у каждой третьей-четвертой женщины (25–40 %), беременность которой явля-

ется результатом процедур ВРТ. При этом наиболее часто она прерывается при одноплодной беременности в первом триместре. Это может быть обусловлено генетическими факторами, а также патологией формирования хориона. Неразвивающаяся беременность отмечается у каждой 10 женщины. Наиболее часто гестационный срок прерывания беременности после ВРТ равен $\frac{5}{6}$ неделям. Таким образом, невынашивание беременности в среднем составляет около 40 % [18].

У большинства женщин беременность после ВРТ протекает с осложнениями. При одноплодной беременности наиболее часто встречаются угроза прерывания, которая характерна в среднем для 68 % случаев, анемия — у каждой второй женщины, а урогенитальная инфекция — у каждой четвертой.

Самым частым осложнением родов является преждевременное излитие околоплодных вод, которое отмечается у 30–40 % беременных. Операцией кесарева сечения заканчиваются более 50 % одноплодных беременностей после ВРТ, при этом показания для операции, как правило, сочетанные.

По данным метаанализа, 9,5 % детей, рожденных в результате программ ВРТ, имеют низкий вес при рождении, в то время как после спонтан-

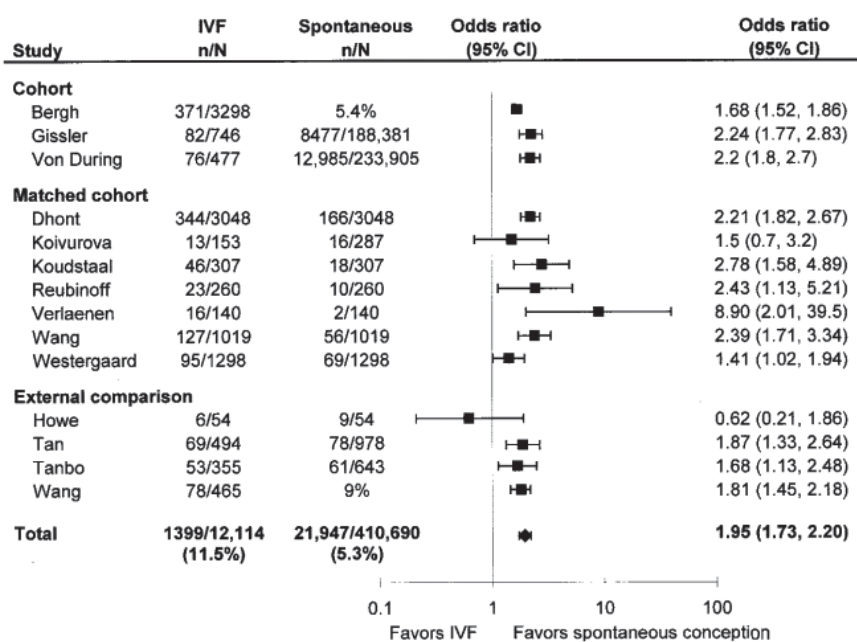


Рис. 1. Преждевременные роды после вспомогательных репродуктивных технологий и спонтанно наступившей беременности

Fig. 1. Premature labor after ART and normal singleton pregnancy *

*Jackson. IVF Meta-Analysis. Obstet Gynecol. 2004

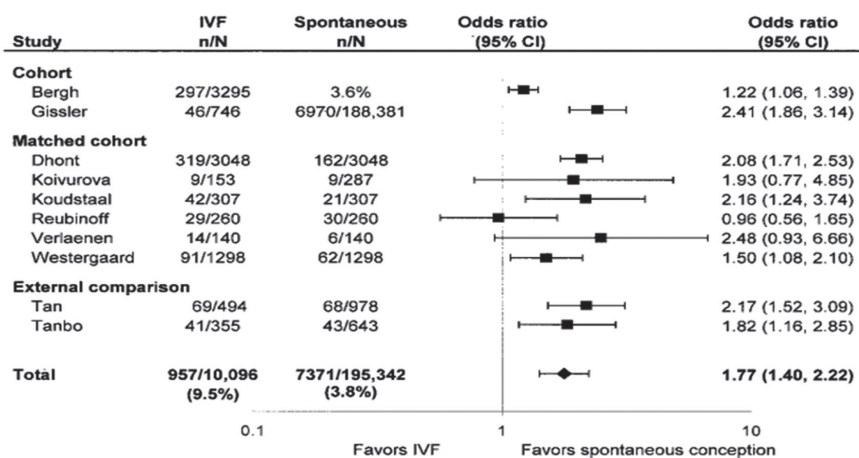


Рис. 2. Низкий вес новорожденных после вспомогательных репродуктивных технологий и спонтанно наступившей беременности

Fig. 2. Newborns' low weight after ART and normal singleton pregnancy *

*Jackson. IVF Meta-Analysis. Obstet Gynecol. 2004

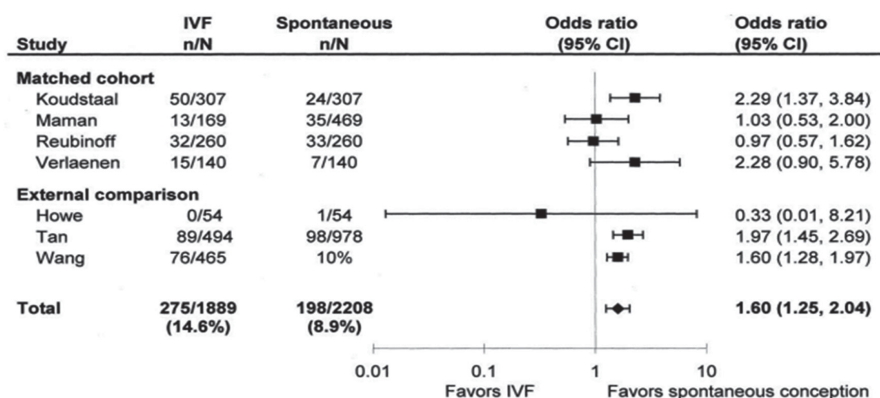


Рис. 3. Гипотрофия плода после вспомогательных репродуктивных технологий и спонтанно наступившей беременности

Fig. 3. IUGR after ART and normal singleton pregnancy *

*Jackson. IVF Meta-Analysis. Obstet Gynecol. 2004

но наступившей беременности этот показатель составляет всего 3,8 % (рис. 2), а очень низкий вес — 2,5 и 0,99 % соответственно. При этом гипотрофия плода встречается у 14,6 % новорожденных, что практически в два раза чаще, чем при спонтанно наступившей беременности (рис. 3). Перинатальная смертность фиксируется в три раза чаще у женщин после ВРТ, чем при спонтанном наступлении беременности, и составляет 19,6 и 6,6 % соответственно (рис. 4) [17, 19].

Материалы собственных исследований

Целью нашего исследования явилось изучение течения беременности, наступившей с помощью ВРТ, выделение групп риска, угрожаемых по развитию плацентарной недостаточности.

На архивном материале изучена 261 история болезни женщин с одноплодной беременностью, наступившей в результате программ ВРТ. Данная выборка является основной. У 167 женщин отмечалась хроническая плацентарная недостаточность. Были выделены две группы беременных: в I группу вошли 86 пациенток, у которых плацентарная недостаточность сочеталась с гестозом, во II — 81 женщина с плацентарной недостаточностью без гестоза. Группу сравнения составили 30 женщин без бесплодия в анамнезе с одноплодной беременностью, наступившей спонтанно. Для обследования беременных использовались общеклинические и специальные методы исследования.

Нами были выделены три возрастные подгруппы женщин, беременность которых наступила в результате программ ВРТ:

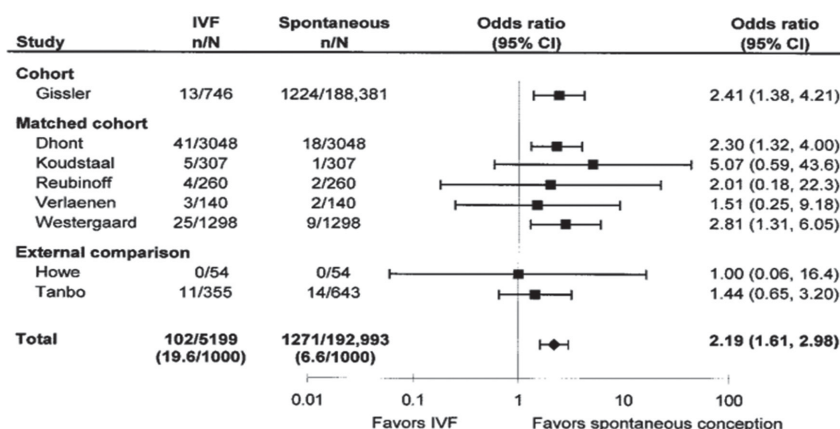


Рис. 4. Перинатальная смертность после вспомогательных репродуктивных технологий и спонтанно наступившей беременности

Fig. 4. Perinatal mortality after ART and normal singleton pregnancy *

*Jackson. IVF Meta-Analysis. Obstet Gynecol. 2004

I — от 18 до 29 лет (14,6 %), II — в возрасте от 30 до 35 лет (39 %), III — от 36 лет и старше (46,4 %). Средний возраст беременных составил $34,9 \pm 1,2$ года. При этом у женщин со спонтанной беременностью средний возраст был достоверно меньше и равнялся $26,9 \pm 0,8$ года ($p < 0,05$).

Установлено, что осложнения в II–III триместрах встречались в 2–3 раза чаще у женщин после программ ВРТ, чем у женщин со спонтанно наступившей беременностью.

В основной группе среди осложнений беременности первое место занимает гестоз, составляя 71,6 %. Данная патология наиболее часто встречается в III возрастной группе и развивается на фоне соматической патологии, выражающейся в виде заболеваний сердечно-сосудистой системы (68,2 %). Это же обстоятельство является предрасполагающим фактором к развитию плацентарной недостаточности. В группе сравнения только у 16,6 % женщин был диагностирован гестоз легкой степени тяжести.

Второе место среди осложнений беременности занимает патология эндокринной системы в виде гестационного сахарного диабета (39,1 %). Наиболее часто данная патология встречалась во II (40,3 %) и III возрастных подгруппах (45,6 %). Известно, что нарушение углеводного обмена также может явиться причиной плацентарной недостаточности.

По данным нашего исследования установлено, что беременность, наступившая после ВРТ, заканчивалась преждевременными родами в 14,6 % случаев, а в 85,4 % роды были срочными. В группе сравнения все роды были срочными. У беременных с гестозом и плацентарной

недостаточностью срочные роды произошли у 47,7 %, а без гестоза — у 73,8 %. У каждой второй женщины с гестозом беременность закончилась преждевременными родами (52,3 %). При этом у женщин с плацентарной недостаточностью без гестоза преждевременные роды были отмечены в 26,2 % случаев. В I группе 14,7 % родов произошли в срок до 32 недель, а во II — 12,5 % женщин родоразрешились в эти сроки. В I группе 20,6 % женщин были родоразрешены в срок от 33 до 35 недель, а во II — 6,3 %, в срок от 36 до 37 недель в I группе родоразрешены 35,1 %, а во второй — 18,8 %. Полученные данные свидетельствуют о достоверном преобладании преждевременных родов в группе беременных с плацентарной недостаточностью и гестозом. При этом естественным путем родоразрешено 31,7 % женщин, относившихся преимущественно к I и ко II возрастным подгруппам, беременность которых наступила с применением ВРТ. Соответственно, операцией кесарева сечения были родоразрешены 68,3 % беременных после ВРТ, относившихся преимущественно к III возрастной подгруппе. Это может быть обусловлено как возрастом, так и наличием соматической патологии, отягощающей течение беременности. При этом у женщин с плацентарной недостаточностью и гестозом оперативным путем родоразрешены 40,0 % беременных ($p < 0,05$ по сравнению со II группой). Досрочное абдоминальное родоразрешение проведено у 69,2 % женщин, отнесенных к I группе ($p < 0,01$ по сравнению со II группой). Средний срок проведения операции у беременных I группы составил $34,5 \pm 2,2$ недели. У каждой второй беременной

показанием для досрочного родоразрешения послужило отсутствие эффекта от интенсивной терапии тяжелого гестоза. При доношенном сроке абдоминальным путем родоразрешены 30,8 % женщин. Во II группе оперативным путем родоразрешены 22,9 % беременных. Досрочное прерывание беременности выполнено в 28,6 % случаев. Средний срок проведения операции составил 35,8 %.

Среди проявлений плацентарной недостаточности наиболее часто встречались гипотрофия плода и маловодие. При этом в I группе гипотрофию диагностировали в 72,1 % случаев, маловодие — в 13,1 %, а во II группе — 50,8 и 23,1 % соответственно. В группе сравнения данных осложнений выявлено не было.

Заключение

Таким образом, развитие плацентарной недостаточности при одноплодной беременности, наступившей в результате ВРТ, зависит в большей степени от соматической патологии, обусловленной в том числе и возрастом беременных. Вышеизложенное свидетельствует о необходимости выделения пациенток после ВРТ в группу высокого риска по развитию гестоза и плацентарной недостаточности. Для уменьшения акушерских осложнений необходимы проведение тщательного обследования женщин перед программой ЭКО, подготовка к планируемой беременности с учетом соматической патологии, адекватное ведение беременности, решение вопроса о бережном родоразрешении.

Литература

1. Тезиков Ю.В., Белоконева Т.С., Рябова С.А., и др. Хроническая плацентарная недостаточность: факторы риска декомпенсации // Достижение сегодня — залог будущего развития: научный сборник. — Самара, 2016. — С. 304–309. [Tezikov YuV, Belokoneva TS, Ryabova SA. Khronicheskaya platsentarnaya nedostatochnost': faktory riska dekompensatsii. Dostizhenie segodnya — zalog budushchego razvitiya: nauchnyy sbornik. Samara, 2016: P. 304-309. (In Russ.)]
2. Анохин Л.В., Коновалов О.Е. Эпидемиология бесплодия в браке // Российский медико-биологический вестник. — 1998. — № 1. — С. 19–22. [Anokhin LV, Kononov OV. Epidemiologiya besplodiya v brake. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 1998;(1):19-22. (In Russ.)]
3. Филиппов О.С. Эпидемиология и структура бесплодного брака в г.Томске: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 1995. [Filippov OS. Epidemiologiya i struktura besplodnogo braka v g. Tomske. [dissertation] Tomsk; 1995. (In Russ.)]
4. Сухарева И.А., Фаритова А.В. Факторы мужского и женского бесплодия в бездетном браке // Таврический медико-биологический вестник. — 2011. — Т. 14. — № 1. — С. 154–158. [Sukhareva IA, Faritova AV. Factors of male and female infertility in childless marriage. Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2011;14(1):154-8. (In Russ.)]
5. Фролова О.Г. Репродуктивное здоровье женщин // Качество жизни. Медицина. Болезни репродуктивной системы. — 2004. — № 3(6). — С. 9–12. [Frolova OG. Reproductivnoe zdorov'e zhenshchin. Kachestvo zhizni. Meditsina. Bolezni reproduktivnoy sistemy. 2004;3(6):9-12. (In Russ.)]
6. Мансимова В.О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т. 8. — № 2. — С. 27–31. [Mansimova VO. Sovremennoe sostoyanie problemy zdorov'ya detey, rozhdennykh v rezul'tate vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. Pediatricheskaya farmakologiya. 2011;8(2):27-31. (In Russ.)]
7. Meschede D, Lemcke B, Behre HM, et al. Clustering of male infertility in the families of couples treated with intracytoplasmic sperm injection. *Human Reprod.* 2000;15(7):1604-8.
8. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI-a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2008;14(3):219-31. doi:10.1093/humupd/dmn005.
9. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. — М.: Медицина, 1991. [Savel'eva GM, Fedorova MV, Klimenko PA, Sichinava LG. Platsentarnaya nedostatochnost'. Moscow: Meditsina; 1991. (In Russ.)]
10. Радзинский В.Е. Особенности развития плацентарной недостаточности при акушерской и экстрагенитальной патологии: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985. [Radzinskiy VE. Osobennosti razvitiya platsentarnoy nedostatochnosti pri akusherskoy i ekstragenital'noy patologii. [dissertation] Moscow; 1985. (In Russ.)]
11. Савельева Г.М. Современные аспекты перинатологии // Акушерство и гинекология. — 1984. — № 6. — С. 12–15. [Savel'eva GM. Sovremennye aspekty perinatologii. Akusherstvo i ginekologiya. 1984;(6):12-5. (In Russ.)]
12. Кадыров М.К. Становление компонентов плацентарного барьера и его патология при нарушениях

- маточно-плацентарно-плодового кровотока: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991. [Kadyrov MK. Stanovlenie komponentov platsentarnogo bar'era i ego patologiya pri narusheniyakh matochno-platsentarno-plodovogo krovotoka. [dissertation] Moscow, 1991. (In Russ.)]
13. Грищенко В.И., Яковцева А.Ф. Антенатальная смерть плода. – М.: Медицина, 1978. [Grishchenko VI, Yakovtseva AF. Antenatal'naya smert' ploda. Moscow: Meditsina; 1978. (In Russ.)]
14. Савельева Г.М. Достижения и перспективы перинатальной медицины // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 2. – С. 3–6. [Savel'eva GM. Dostizheniya i perspektivy perinatal'noy meditsiny. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2003;(2):3-6. (In Russ.)]
15. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Патологические основы охраны внутриутробного развития человека. – Л.: Медицина, 1985. [Garmasheva NL, Konstantinova NN. Patofiziologicheskie osnovy okhrany vnutriutrobnogo razvitiya cheloveka. Leningrad: Meditsina; 1985. (In Russ.)]
16. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Производные полусинтетического диосмина в лечении больных с хронической венозной недостаточностью — результаты проспективного исследования с применением препарата Флебодиа // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11. – № 4. – С. 44–46. [Pokrovskiy AV, Sapelkin SV. Proizvodnyye polusinteticheskogo diosmina v lechenii bol'nykh s khronicheskoy venoznoy nedostatochnost'yu — rezul'taty prospektivnogo issledovaniya s primeneniem preparata Flebodia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2005;11(4):44-6. (In Russ.)]
17. Павлова Н.Г., Аржанова О.Н., Зайнулина М.С., Колобов А.В. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. [Pavlova NG, Arzhanova ON, Zaynulina MS, Kolobov AV. Platsentarnaya nedostatochnost': учебно-metodicheskoe posobie. Saint Petersburg: N-L; 2007. (In Russ.)]
18. Пайкачева Ю.М. Профилактика и лечение невынашивания беременности у женщин после экстракорпорального оплодотворения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2000. [Paikacheva YuM. Profilaktika i lechenie nevynashivaniya beremennosti u zhenshchin posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. [dissertation] Saint Petersburg; 2000. (In Russ.)]
19. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фето-плацентарная недостаточность: клинико-диагностические аспекты. – М.: Знание М, 2000. [Sidorova IS, Makarov IO. Feto-platsentarnaya nedostatochnost': kliniko-diagnosticheskie aspekty. Moscow: Znanie M; 2000. (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Ольга Николаевна Аржанова — д-р мед. наук, профессор, руководитель I акушерского отделения патологии и беременности, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБУ ВПО СПбГУ. Санкт-Петербург. **E-mail:** arjanova_olga@mail.ru.

Юлия Михайлова Пайкачева — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, Центр здоровья ФБУЗ «КБ № 122 им. Л.Г. Соколова, ФМБА», Санкт-Петербург. **E-mail:** wc@med122.com.

Анна Владимировна Рулёва — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог I акушерского отделения патологии и беременности. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** avruleva@mail.ru.

Роман Викторович Капустин — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог I акушерского отделения патологии и беременности. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** kapustin.roman@gmail.com.

Наталья Геннадьевна Ничипорук — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБУ ВПО СПбГУ, Санкт-Петербург. **E-mail:** natashanich777@mail.ru.

Olga N. Arzhanova — MD, Professor, Chairman of the department of pathology of pregnancy, FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott"; Professor, department of obstetrics, gynecology and reproductology, St. Petersburg State University. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** arjanova_olga@mail.ru.

Yulia M. Paikacheva — PhD, obstetrician-gynecologist, FSBHI "Clinical hospital No 122 named after L.G. Sokolov", Federal medical-biological agency, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** wc@med122.com.

Anna V. Ruleva — PhD, physician of the department of pathology of pregnancy. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** avruleva@mail.ru.

Roman V. Kapustin — PhD, physician of the department of pathology of pregnancy. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** kapustin.roman@gmail.com.

Natalya G. Nichiporuk — postgraduate of the department of obstetrics, gynecology and reproductology. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** natashanich777@mail.ru.