

Материнские факторы риска неудач и дефектов имплантации после ЭКО

Е.Б. Рудакова✉,
e-mail: doctor_rudakova@mail.ru

Т.В. Стрижова
Е.А. Федорова

И.В. Бесман
Л.Ю. Замаховская

О.А. Шаган

Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12

Резюме

Введение. Неудачи и дефекты имплантации после ЭКО во многом определяются материнскими факторами, которые считаются достаточно управляемыми. Общая эффективность ЭКО, благодаря накоплению коллективного опыта и внедрению результатов передовых исследований в практику, неуклонно растет, но говорить о полной победе над infertility пока слишком рано. До настоящего времени четко не определена врачебная тактика при выявлении наиболее значимых из них у пациенток, имеющих неудачи и дефекты имплантации в предыдущих программах ЭКО.

Цель исследования. Обобщить данные литературы и результаты многолетних собственных исследований для определения врачебной тактики у пациенток с неудачами и дефектами имплантации в предыдущих программах ЭКО при выявлении значимых материнских факторов риска

Материал и методы. Проведен анализ и обобщение данных 80 источников литературы с акцентом на работы отечественных авторов, включая публикации по результатам собственных исследований.

Результаты. Выявлены наиболее значимые материнские факторы риска неудач и дефектов имплантации после ЭКО: хронический эндометрит и тромбофилии. Определен алгоритм прегравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом и с предыдущими неудачами и дефектами имплантации после ЭКО, включающий применение антибактериальной, противовирусной, противовоспалительной, иммуномоделирующей и физиотерапии. Показана необходимость назначения низкомолекулярных гепаринов у пациенток с тромбофилией с момента установления беременности после ЭКО.

Заключение. Проведение прегравидарной (предпрограммной) подготовки у пациенток с хроническим эндометритом и назначение низкомолекулярных гепаринов с ранних сроков беременности у пациенток с тромбофилией позволяет увеличить процент женщин, получивших беременность после ЭКО и преодолевших эмбрионический порог.

Ключевые слова: ЭКО, неудачи и дефекты имплантации, ранние эмбрионические и эмбрионические потери, материнские факторы риска, хронический эндометрит, тромбофилии

Для цитирования: Рудакова Е.Б., Стрижова Т.В., Федорова Е.А., Бесман И.В., Замаховская Л.Ю., Шаган О.А. Материнские факторы риска неудач и дефектов имплантации после ЭКО. *Медицинский совет.* 2020;(13):166–178. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-166-178.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The maternal factors of failures and defects of implantation after IVF

Elena B. Rudakova✉,
e-mail: doctor_rudakova@mail.ru

Tatiana V. Strizhova
Elena A. Fedorova

Irina V. Besman
Lubov Yu. Zamakhovskaya

Oksana A. Shagan

Moscow Regional Perinatal Center; 12, Enthusiasts Shosse, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia

Abstract

Introduction. Failures and defects of implantation after IVF are to high extent determined by maternal factors, which are manageable. However, until now, medical tactics have not been clearly defined in identifying the most significant of them among patients who have failures and defects in implantation in previous IVF programs.

Objective. To summarize research literature and results of many years of our own research to determine medical tactics in patients with failures and defects in implantation in previous IVF programs when identifying significant maternal risk factors.

Material and methods. The analysis and collation of data have been performed on the basis of 80 literature sources with a focus on the papers of domestic authors, including publications with regard to their own study results.

Results. The most significant maternal risk factors for failures and defects of implantation after IVF were identified: chronic endometritis and thrombophilia. The pregravid preparation algorithm has been determined in patients with chronic endometritis and with previous failures and defects in implantation after IVF, including the use of antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, immunomodulating and physiotherapy. We show the necessity for the prescription of low molecular weight heparins in patients with thrombophilia since the establishment of pregnancy after IVF has been shown.

Conclusion. Carrying out pregravid preparation in patients with chronic endometritis and prescribing low molecular weight heparins from early pregnancy in patients with thrombophilia can increase the percentage of women who have become pregnant after IVF and have passed the embryonic threshold.

Keywords: IVF, failure and defects of implantation, early embryonic and embryonic losses, risk factors, chronic endometri- tis, thrombophilia

For citation: Rudakova E.B., Strizhova T.V., Fedorova E., Besman I.V., Zamakhovskaya L.Yu., Shagan O.A. The maternal factors of failures and defects of implantation after IVF. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(13):166–178. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-166-178.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в широкую медицинскую практику и высокий уровень квалификации специалистов во всем мире привели не только к увеличению числа циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но и к повышению их эффективности до 40–45% и частоты родов живым плодом до 33,3% [1]. Общая эффективность ЭКО, благодаря накоплению коллективного опыта и внедрению результатов передовых исследований в практику, неуклонно растет, но говорить о полной победе над infertility пока слишком рано. На сегодняшний день хорошо известно, что фактором, ограничивающим повышение эффективности программ ЭКО, являются неудачи и дефекты имплантации¹ [2, с. 479–485; 3–6]. Однако до сих пор четко не определена эффективная врачебная тактика, позволяющая предотвращать неудачи и неполноценную гестацию при индуцировании беременности в программах ЭКО.

Неудачи имплантации обуславливают отсутствие беременности или ранние эмбрионические потери (биохимические беременности) после программы ЭКО. Дефекты имплантации определяют эмбрионические потери (потери с момента визуализации плодного яйца с сердцебиением до окончания эмбрионального периода, т. е. до 10 нед.) или первичную плацентарную недостаточность с последующими возможными акушерскими осложнениями².

В нашей стране, как и во всем мире, ЭКО из уникальной превратилось почти в рутинную технологию, оплачиваемую в нарастающем из года в год объеме за счет средств ОМС. Поэтому понятно, что показатель живорождений на начатый цикл ЭКО, оплаченный из средств ОМС (показатель “take home baby”), становится принципиальным. Некоторый рост эффективности программ ЭКО, отмечаемый в последнее десятилетие, нивелируется из-за того, что те, кто получили беременность, более чем в 50% случаев сталкиваются с проблемой ее потери чаще всего в 1-м триместре [7–9]. Об этом наглядно свидетельствуют и цифры отчетов центров и отделений ВРТ в нашей стране.

По данным регистра РАРЧ 2017 г. [10]:

- Проведено 139 779 циклов ЭКО и ЭКО/ИКСИ (ЭКО с интраплазматической инъекцией сперматозоидов), а также 35 628 криопереносов.
- Общая эффективность на цикл составила:
 - ЭКО – 33,9% и ЭКО/ИКСИ – 31,2%, получено 41 960 беременностей,
 - криопереносов – 39,6%, получено 14 108 беременностей.
- Всего беременностей после ВРТ получено 56 068.
- Общее количество родов после ВРТ составило 26 329.

Эти данные, с одной стороны, свидетельствуют об определенных успехах нашей репродуктивной медицины, а с

другой – показывают, что необходимо серьезно работать над преодолением неудач и дефектов имплантации, которые могут быть связаны с материнскими и/или эмбриональными факторами [11–17]. Если говорить об эмбриональных факторах, то даже при проведении преимплантационного генетического тестирования (ПГТ), которое позволяет производить перенос зуплоидных эмбрионов, не удается добиться максимально высокого показателя частоты наступления беременности (ЧНБ), что может свидетельствовать о нарушении процесса имплантации, не связанного с эмбрионом [18, 19].

На основании вышесказанного целью исследования явилось обобщение и анализ ряда данных литературы, а также собственных исследований для определения врачебной тактики по преодолению неудач и дефектов имплантации, не связанных с эмбриональными факторами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ и обобщение данных 80 источников литературы с акцентом на работы отечественных авторов, включая публикации по результатам собственных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании, опубликованном в 2016 г., установлено, что в структуре потерь беременности после ЭКО ранние эмбрионические потери составляют 53,2%, эмбрионические потери – 46,3%, на плодовые потери в 1-м триместре беременности (в 10–12 нед.) приходится 0,5% [20]. С использованием статистических методов при определении силы влияния различных факторов на ранние эмбрионические и эмбрионические потери после ЭКО выделены наиболее значимые факторы.

У пациенток с ранними эмбрионическими потерями при переносе эмбрионов хорошего качества наибольшее статистически значимое влияние на исход ЭКО оказали:

- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k = 0,74$, $p = 0,005$),
- нарушение рецепторного статуса эндометрия, подтвержденное иммуногистохимическим исследованием ($r_k = 0,71$, $p = 0,005$),
- количество полученных ооцитов, равное или менее 7 ($r_k = 0,42$; $p = 0,005$).

Для пациенток, имеющих эмбрионические потери при переносе эмбрионов хорошего качества, наиболее значимыми оказались:

- врожденные тромбофилии ($r_k = 0,78$; $p = 0,00$),
- приобретенные тромбофилии ($r_k = 0,32$; $p = 0,003$),
- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k = 0,64$; $p = 0,003$),
- нарушение кровообращения в малом тазу по данным доплерометрии сосудов матки ($r_k = 0,64$; $p = 0,033$).

В работах, опубликованных нами с 2008 по 2019 г., детализированы результаты обследования эндометрия и системы гемостаза пациенток с ранними эмбрионическими и эмбрионическими потерями после ЭКО [9, 12, 20–24].

¹ Стрельченко М.Б. Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21228487>.

² American Heritage Dictionary, editor. The American heritage medical dictionary. Houghton Mifflin Harcourt; 2007. Available at: <https://www.worldcat.org/title/american-heritage-medical-dictionary/oclc/496978219?referer=di&ht=edition>.

По нашим данным, хронический эндометрит (ХЭ) у пациенток с потерями беременности после ЭКО выявляется в 66,7% случаев, при этом определено, что вероятность получить беременность после программ ЭКО у пациенток с внутриматочной патологией в 1,4 раза ниже по сравнению с пациентками, не имеющими эту патологию [23, 24]. Микробный пейзаж полости матки у пациенток, имеющих в анамнезе несостоявшуюся беременность в программе ЭКО с переносом эмбрионов (ПЭ) на фоне хронического эндометрита, преимущественно представлен ассоциациями условно-патогенных микроорганизмов и вирусов. При этом бактериальная обсемененность в группе пациенток, имеющих в анамнезе несостоявшуюся беременность в программе ЭКО с ПЭ, и в группе сравнения составляет, соответственно, 5,6 и 1,5% в цервикальном канале ($p = 0,091$), тогда как в полости матки – 48,6 и 16,4% ($p < 0,001$), что является статистически значимым.

При иммуногистохимическом исследовании эндометрия у 85,7% пациенток с ХЭ было отмечено изменение экспрессии рецепторов E2 (эстрадиола) и P (прогестерона) в секреторную фазу (в первую очередь резкое снижение экспрессии рецепторов P). По данным доплерометрии сосудов матки кровотоки страдали у 57,1% пациенток [20, 24].

Все эти изменения, безусловно, приводят к формированию неполноценного окна имплантации и/или его сдвигу во времени, что и обуславливает либо неудачу программы ЭКО, либо потерю полученной беременности.

При обследовании пациенток с потерями беременности после ЭКО в анамнезе на наличие приобретенной и наследственной тромбофилии было выявлено присутствие той или иной ее формы, а также их сочетаний у 91%: у 24% обнаруживалась циркуляция ВА и АФА (антифосфолипидных антител), у 38% выявлялись гомо- и гетерозиготные мутации генов MTHFR, PAI-1, протромбина, FV Leiden; у 29% пациенток наблюдалось сочетание мутаций по генам наследственных форм тромбофилий. У 90% пациенток с тромбофилиями наблюдалась активация внутрисосудистого свертывания, умеренная тромбоцитоз с повышением концентрации РФМК выше пороговых значений; у 52% – наличие внутрисосудистого фибринолиза, у 62% – гиперагрегация спонтанная и с индукторами во всех разведениях [12, 20–22].

Таким образом, хронический эндометрит и тромбофилии оказались ведущими нарушениями, ассоциированными с неудачами и дефектами имплантации, не относящимися к эмбриональным факторам.

Почему же именно хронический эндометрит и тромбофилии? Ответ нужно искать в механизмах имплантации.

Имплантация – критический период беременности

Имплантация представляет собой сложный процесс взаимодействия эмбриона и эндометрия, своеобразный энзиматический обмен, при котором эмбрион разрушает клетки эндометрия и погружается в образовавшуюся полость. Процесс имплантации характеризуется высвобождением большого количества эндометриальных цитокинов, простагландинов и лейкоцитов. Градиент хемоки-

нов и цитокинов практически выступает в роли ориентира для бластоцисты в ее взаимодействии с эндометрием. Высокие уровни цитокинов, таких как IL-6, IL-8, LIF, необходимы для нормального развития трофобласта, а затем хориона и плаценты. Инвазия клеток трофобласта регулируется уровнем металлопротеиназ, снижение уровня некоторых из них является одним из факторов нарушения формирования плодного яйца [25].

Важно, чтобы эмбрион в стадии бластоцисты на этапе вылулления начал имплантироваться в т. н. окно имплантации, которое характеризуется секреторным превращением эндометрия, богатой его васкуляризацией, усиленной секрецией маточных желез, максимальным развитием выростов эндометриальных клеток (пиноподий), определенной активностью клеток адгезии и другими параметрами, связанными с рецептивностью (восприимчивостью) эндометрия. Уровень рецептивности эндометрия в настоящее время можно определить, и делают это различными методами [4, 26–28]. Децидуализация эндометрия совпадает с «окном имплантации» и является прогестеронзависимым иммунообусловленным процессом. Прогестерон обладает мощным иммуномодулирующим действием, проявляя его через белок прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который вырабатывается под действием прогестерона иммунокомпетентными клетками Т-супрессорами (CD8+), и при достаточном количестве активирует иммунный ответ материнского организма на внедрение эмбриона через систему Т-хелперов II типа (ThII) с выработкой регуляторных цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10), что способствует поддержанию и развитию беременности. Параллельно вырабатываются $\alpha 2$ -микроглобулин фертильности – маркер секреторной трансформации эндометрия, различные ростовые факторы, а также играющий важную роль в подготовке эндометрия гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста [26, 29, 30]. Воздействие любых внешних или внутренних повреждающих факторов может нарушить этот сложный многоэтапный процесс и привести к неудаче или дефекту имплантации.

Изменения в эндометрии с точки зрения имплантации при хроническом воспалении

Воспалительный процесс приводит к развитию ремоделирования тканей матки за счет количественного дисбаланса, необходимого для нормального функционирования эндометрия медиаторов и факторов роста. Важным является состояние иммунодефицита, при котором значительные изменения претерпевает состояние гуморального и клеточного иммунитета, отмечаются дефекты рецепторного аппарата, которыми можно объяснить нарушение процессов пролиферации функционального слоя эндометрия, неполноценность и асинхронию секреторной трансформации эндометрия, что нарушает формирование пиноподий (эндометриальных выростов), «окна имплантации» и тем самым сам процесс имплантации [25, 26, 31–33]. Большие проблемы для имплантации создает хронический эндометрит с формированием тонкого эндометрия [16, 25].

Наличие ауто- и аллоиммунных процессов усугубляет ситуацию, изменяя предимплантационную характеристику как плодного яйца, так и эндометрия. Во всех случаях отсутствия или неполноценности имплантации с дальнейшей потерей беременности включаются механизмы извращения реакций клеточного иммунитета, идет реакция с активацией Т-хелперов 1-го типа, которые ассоциированы с активацией провоспалительных цитокинов. Избыточное количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF, ИФН) ведет к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку и в конечном итоге выкидыш в 1-м триместре. При сохранении беременности в дальнейшем часто формируется первичная плацентарная недостаточность [29].

Имплантация и система гемостаза

На начальных этапах имплантации эмбрион синтезирует t-PA и u-PA, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса. Их синтез ингибируется ХГ. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы «отодвигаются», и при этом исключается контакт с материнской кровью. Эта фаза имплантации носит название аваскулярной и является наиболее уязвимой фазой имплантации: часто такие факторы, как вирусы, токсины, АТ (антитела), могут непосредственно влиять на полноценность имплантации [34]. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит активация протромботических механизмов и снижение противотромботической защиты. Эти механизмы регуляции предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта в кровеносные сосуды матки в гемотрофную фазу имплантации, где происходит прямой контакт клеток трофобласта с материнской кровью. На этом самом начальном этапе имплантации важна полноценность системы гемостаза [35–38].

Система гемостаза, беременность, ЭКО

Беременность превращает систему гемостаза в состояние гиперкоагуляции, которое нарастает на протяжении всей беременности и максимально – вокруг срока родов. Эти изменения в системе гемостаза могут действовать как физиологическая «сетка безопасности» для перипартального периода, но может предрасполагать как мать, так и плод к осложнениям во время беременности [39–42].

Беременность рассматривается как своеобразный «гестационный экзамен» организма на тромботическое состояние [38]. Сейчас можно добавить, что беременность, полученная после ЭКО, – это двойной экзамен. В литературе приводятся сведения о типичных изменениях в системе гемостаза при проведении ЭКО. В частности, показано, что при гормональной стимуляции яичников увеличивается содержание фактора фон Виллебранда, факторов V и VIII, фибриногена, усиливается APC-резистентность на фоне снижения активности основных физиологических антикоагулянтов – антитромбина, протеинов C и S [43, 44]. В целом успех беременности (самостоятельно возникшей или после ЭКО) во многом зависит от адекватной имплантации, трансформации спиральных

артерий (в результате инвазии трофобласта) и плацентации с установлением полноценного кровотока в системе «мать – плацента – плод», которые нарушаются при наличии тромботических расстройств. Ведущими причинами тромботических расстройств являются наследственная и приобретенная тромбофилии [34].

Тромбофилии, ЭКО, беременность

Тромбофилии могут быть причиной привычного выкидыша и других осложнений беременности, таких как преэклампсия, задержка роста плода (ЗРП) и мертворождение, хотя и не все исследователи разделяют эту точку зрения в отношении наследственных тромбофилий [36, 38, 45, 46]. Возможным механизмом развития осложнений беременности при наличии тромбофилии является тромбоз сосудов плаценты, эндотелиопатия и воспаление, которые могут вызвать нарушение кровоснабжения и функции плаценты [38, 46]. По аналогичному пути может нарушаться ранняя имплантация эмбриона и плацентация в программах ВРТ. Ряд исследований подтверждает влияние тромбофилии на исход программ ВРТ [47, 48], тогда как в других исследованиях данная взаимосвязь не была доказана [49–51]. Есть данные о влиянии тромбопрофилактики на повышение числа наступивших беременностей у пациенток с повторными неудачами программ ВРТ в анамнезе [47, 48, 52–54]. Дебаты по поводу роли тромбофилии на исходы программ ВРТ продолжаются [55].

При тромбофилиях в период имплантации происходит сбой в многоступенчатом процессе эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, в результате которого беременность не наступает [36]. В условиях наличия гипофибринолиза, вызванного тромбофилией, при имплантации происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования. В такой ситуации синтезируемых бластоцистой протеаз становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Если при этом имеет место и циркуляция антифосфолипидных антител (АФА), то это усугубляет ситуацию еще и тем, что сами антитела могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца – как заряд, так и конфигурацию [35, 36].

В основе приобретенной тромбофилии лежит АФС (антифосфолипидный синдром), лабораторными критериями которого являются наличие высокого уровня АТ к фосфолипидам (АФА), и прежде всего к В2-гликопротеину, наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) и высокого содержания АТ к кардиолипину (уровень выше референсных значений, измеренный дважды с интервалом 12 нед.). Известно, что нарушение имплантации при приобретенных тромбофилиях обеспечивают следующие процессы [34–38]:

- наличие высокого уровня АФА блокирует процесс клеточной адгезии,
- АФА стимулируют экспрессию прямой протромбиназы в сосудах маточно-плацентарного бассейна, что ведет к тромбозам,

■ высокий уровень АТ к кардиолипину приводит к тромбофилическим нарушениям, и плод погибает за счет тромбозов, инфарктов плаценты, ее отслойки и развития плацентарной недостаточности.

Особый интерес вызывают т. н. некритериальные АФА (к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину и аннексину V), нередко связанные с персистирующей в организме инфекцией [35]. Выявлено, что они оказывают негативное влияние на частоту наступления беременности в программах ЭКО.

Встречаемость персистенции повышенного уровня некритериальных антифосфолипидных антител (уровень выше референсных значений, измеренный дважды с интервалом 12 нед.) является достаточно высокой и составляет 18,5%. Персистенция повышенного уровня антифосфолипидных антител снижает шансы наступления беременности в 4,3 раза (95% ДИ = 1,04; 20,2) [17].

Что касается врожденных тромбофилий, то наши данные подтверждают информацию из литературных источников, что особое негативное влияние на процессы имплантации, в т. ч. и после ЭКО, имеют Лейденская мутация, мутации генов протромбина, фибриногена, PAI-1, дефицит АТ111, протеина С и S [12, 20, 21, 34–37, 43, 44].

В настоящее время четко не определена и не обозначена в каких-либо методических рекомендациях врачебная тактика у пациенток с неудачами и эмбрионическими потерями после ЭКО со значимыми факторами риска подобных осложнений (ХЭ и тромбофилии). Проводимые нами в течение последних 10 лет клинические исследования по влиянию подготовительного лечения перед программой ЭКО и особенностей ведения беременности после ЭКО при хроническом эндометрите и тромбофилиях показали эффективность проводимых мероприятий и их необходимость [12, 20–22, 24]. Современные требования к проведению лечебных мероприятий – это прежде всего следование клиническим протоколам и методическим рекомендациям. При разработке алгоритма врачебных действий до 2014 г. нами были использованы действующие на тот момент клинические рекомендации по лечению гинекологических заболеваний и профилактике акушерских осложнений [34, 36, 56]. С 2014 г. в алгоритм врачебных действий были внесены изменения в соответствии с вновь вышедшими клиническими рекомендациями³ [57, 58]. С учетом перечисленных регламентирующих документов были разработаны программы подготовки перед ЭКО и ведения ранних сроков беременности у пациенток с хроническим эндометритом и тромбофилией, имеющих неудачи и потери беременности после ЭКО в анамнезе, также была проведена оценка эффективности их применения.

Программа профилактики неудач (ранних эмбрионических потерь) и дефектов имплантации (эмбрионических потерь) после ЭКО при хроническом эндометрите

1. Базовая антибактериальная (АБ) терапия с учетом чувствительности флоры к антибиотикам. АБ-терапию

желательно проводить на фоне системной энзимотерапии, основанной на применении комбинации высокоактивных гидролитических энзимов растительного и животного происхождения, оптимизирующих иммуновоспалительные реакции, например с использованием препарата Вобэнзим (Mucos Pharma, Германия) по 3–6 таблеток 3 раза в сутки 2–3 нед.

2. Нестероидные противовоспалительные препараты как для в/м введения, так и в ректальных свечах, например Диклофенак (диклофенак натрия), раствор для в/м введения («Хемофарм», Сербия), по 3 мл (25 мг) №2–4 через 12–24 ч с переходом на ректальные суппозитории (ОАО «Биоситез», Россия) по 1 свече 1 раз в сутки до 10 дней.
3. В комплексное лечение эффективно включать иммуномодулирующие препараты, т. к. важную роль в патогенезе ХЭ, как уже было сказано выше, играет иммунная система, которая неизбежно вовлекается в ответ на патогенный агент. В качестве такой терапии хорошо зарекомендовал себя – и мы активно используем его в своей практике – препарат Галавит (аминодигидрофталазиндион натрия, «Сэлвим», Россия) с иммуномоделирующим противовоспалительным действием. Основным механизмом действия препарата являются избирательное воздействие на клеточное звено иммунной системы, а именно на функционально-метаболическую активность макрофагов. Галавит оказывает модулирующее действие на клеточный иммунитет, способствует нормализации относительного и абсолютного количества лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов (Т-хелперов, Т-супрессоров, НК-клеток), стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекциям. Кроме того, Галавит нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов (IFN). Галавит также обладает противовоспалительным действием, подавляя провоспалительную активность моноцитов и макрофагов, обратимо ингибируя избыточный синтез фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина-1 (IL-1) и других провоспалительных цитокинов. Препарат способствует выработке макрофагами ключевых ростовых факторов, регулирующих регенеративные процессы, обладает выраженным антиоксидантным действием, уменьшая уровень окислительного стресса, что обеспечивает профилактику осложнений и рецидивов заболевания [59–61]. Препарат Галавит применяют в виде ректальных суппозиторий или в/м инъекций: 5 дней по 1 суппозиторию/инъекции 1 раз в день, затем по 1 суппозиторию/инъекции через каждые 72 ч №5.
4. При выявлении вирусной инфекции, в т. ч. в эндометрии, проводится противовирусная и иммуномоделирующая терапия: раствор Панавир (ООО «Национальная исследовательская компания», Россия) 0,004% – 5,0 внутривенно 2–5 инъекций на курс или свечи Панавир по 1 свече 1 раз в сутки вагинально 10 дней; Изопринозин (инозин пранобекс, Teva Pharmaceutical,

³ Клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбозов и осложнений в акушерстве и гинекологии». 2014. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/025_2014.pdf.

- Израиль) по 2 таблетки 2–4 раза в сутки 5–10 дней, при необходимости поддерживающие 2–3 курса с перерывами в 8 дней. При герпетической контаминации полости матки мы имеем опыт назначения препарата Валацикловир (ООО «ИЗВАРИНО Фарма», Россия) по 1 таблетке (500 мг) 2 раза в сутки 10 дней с последующей супрессивной терапией в течение 3–9 мес. (1 таблетка – 500 мг/сут).
5. Физиотерапия и другие методы немедикаментозного лечения проводятся после антибактериальной, противовирусной терапии. Применяется электрофорез меди на низ живота либо магнитотерапия в первую фазу цикла с 5-го по 15-й день. Хорошо зарекомендовали себя такие методы подготовки эндометрия, как озонотерапия, лазерное облучение крови, гирудотерапия.
 6. Фазовая гормональная терапия проводится в течение 2–3 циклов с выбором препаратов в зависимости от М-ЭХО и состояния кровотока в сосудах эндометрия в постовуляторном периоде [24]:
 - пациенткам, имеющим нормальную толщину эндометрия (более 8 мм) после овуляции и нормальный кровоток в сосудах эндометрия (индекс резистентности (ИР) в базальных артериях не более 0,48; в спиральных артериях 0,38; ИР в аркуатных артериях 0,64; ИР в маточной артерии 0,8) при проведении доплерометрии на 20–22-й день менструального цикла в качестве прегравидарной (предпрограммной) подготовки назначается Утрожестан (микронизированный прогестерон, Bezins Healscare S.A., Бельгия) в капсулах по 100 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла вагинально;
 - у пациенток со сниженной толщиной эндометрия (менее 8 мм) после овуляции назначается фазовая гормонотерапия препаратами, например, Эстрожель, флакон-помпа гель (эстрадиола гемигидрат, Bezins Healscare S.A., Бельгия), от 1 до 4 нажатий (0,75 мг – 3 мг) в день с 1-го по 15-й день менструального цикла (препарат наносится на кожу плеча или над лоном, не втирается) и Утрожестан в капсулах по 100 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла вагинально;
 - пациенткам, имеющим сочетание снижения толщины эндометрия со снижением кровотока в сосудах эндометрия, на фоне фазовой гормональной терапии назначается курс иглорефлексотерапии с подбором точек акупунктуры, направленных на улучшение кровотока в матке, а также комплекс метаболической терапии и препарат-ангиопротектор, например Флебодиа (диосмин, Laboratories Innothera, Франция) по 600 мг per os 1 раз в сутки длительно.
 7. При повторяющихся потерях беременности после ЭКО, в т. ч. на фоне пролеченного хронического эндометрита и/или с формированием тонкого эндометрия, как метод подготовки эндометрия у таких пациенток с их добровольного письменного согласия может применяться – и мы имеем такой опыт – рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста – препарат Лейкостим (филграстим, ЗАО «Биокад», Россия) в виде внутриматочной инстилляции (препарат применяется off-label). Данный способ улучшения имплантационных возможностей эндо-

метрия хорошо зарекомендовал себя как за рубежом, так и в нашей стране, но пока не зафиксирован в клинических протоколах для акушеров-гинекологов и репродуктологов [30; 62, с. 102–103; 63].

8. После проведения программы ЭКО с получением беременности у пациенток с хроническим эндометритом необходимо особенно тщательно следить за состоянием влажной среды и поддерживать нормобиоценоз.
 - При проведении программы подготовки к ЭКО у пациенток с предыдущими неудачами и потерями беременности на фоне тромбофилии следует учесть, что:
 - тромботические осложнения, в первую очередь в плаценте, могут реализоваться в условиях неблагоприятных факторов (триггеров), таких как ожирение, возраст старше 35 лет, гипертензия, инфекции, воспаление и собственно беременность. Речь идет о многоплодной беременности или беременности после программы ВРТ, беременности на фоне гормональной терапии, варикоза и обезвоживания [64];
 - ключевым для профилактики потерь беременности при тромбофилиях является назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), и в частности фраксипарина, имеющего обширный опыт применения в акушерстве и входящего в российские клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии»⁴ [34, 36, 43, 44, 47, 48, 52, 64];
 - в условиях АФС низкие дозы аспирина (АСК) и НМГ доказали свою эффективность в увеличении показателей рождаемости. Без лечения репродуктивные потери составляют 90%. Их использование в контексте наследственных тромбофилий и осложнений беременности одни авторы считают менее изученным [65], а другие считают эффективным [43, 44, 48];
 - исследуются свойства и возможности гепарина как сходного по строению с естественным веществом гепарансульфатом, играющим активную роль в имплантации, становлении диалога между эмбрионом и материнским организмом [52, 65];
 - роль многих других методов лечения АФС по современным представлениям явно переоценена, хотя до недавнего времени мы широко их использовали в своей работе. Например, внутривенный иммуноглобулин проходил испытания по применению у беременных с АФС, и его эффективность была ниже, чем у гепаринов в сочетании с АСК. Поэтому при акушерском АФС введение иммуноглобулина внутривенно в рутинной практике не рекомендуется. То же касается глюкокортикоидной терапии. Плазмаферез может механически удалить антитела, но они вновь синтезируются. Кроме того, процедура может осложняться нежелательными явлениями и не имеет доказанной эффективности при АФС. В настоящее время проведение плазмафереза показано только при катастрофическом АФС⁵ [64, 66].

⁴ Охтырская Т.А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с риском развития тромбофилии: автореф. дис. ... к. мед. наук: 14.00.01. 2011. Режим доступа: <https://static.freereferats.ru/avtoreferats/01005086877.pdf>.

⁵ Кирсанова Т.В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с эндотелиальной дисфункцией. Видео от 07.05.2020. Режим доступа: <https://med.studio/material/video>.

Современные подходы к профилактике потерь беременности после ЭКО при тромбофилиях основаны прежде всего на клиническом протоколе «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии», 2014 МЗ РФ [57], т. к. в настоящее время других клинических протоколов или рекомендаций МЗ РФ, касающихся применения гепаринов в акушерстве и гинекологии, нет, а тем более пока не существуют клинические рекомендации по применению НМГ для улучшения результативности программ ВРТ при тромбофилии у пациенток. Профилируя в группах риска венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) при беременности, удастся сохранить и беременности после ЭКО.

Программа профилактики дефектов имплантации (эмбрионических потерь) после ЭКО при тромбофилиях

1. Формирование групп риска по ВТЭО (венозным тромбоэмболическим осложнениям). Группы риска формируются при планировании (перед программой ЭКО) и в процессе беременности на основании балльной системы согласно приложению 2 вышеназванного клинического протокола.
2. Оценка риска ВТЭО:
 - Умеренный (2 балла).
 - Высокий и очень высокий (3 и более балла).

Большинство пациенток с тромбофилиями в программах ЭКО при балльной оценке риска ВТЭО практически всегда в сумме могут набрать 3 и более балла.
3. В случае наличия наследственной тромбофилии высокого риска развития ВТЭО вне зависимости от наличия клинической симптоматики, а также других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при наличии других факторов риска (приложение 2), начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности, проводить профилактику НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 нед. послеродового периода. В случае других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при отсутствии других факторов риска возможно ведение беременности без рутинного назначения НМГ. Однако профилактика НМГ должна быть обязательно назначена в послеродовом периоде.
4. В случае клинических проявлений АФС в анамнезе начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности. В случае клинических проявлений АФС в анамнезе проводить профилактику НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 нед. послеродового периода. В случае отсутствия клинических проявлений АФС при наличии персистенции АФА возможно ведение беременности без рутинного назначения НМГ. НМГ должны быть обязательно назначены в послеродовом периоде.
5. Всем пациенткам в программах ВРТ следует рекомендовать не применять рутинную профилактику ВТЭО. При наличии высокого риска развития ВТЭО до начала цикла ЭКО назначить консультацию и совместное ведение пациентки с гематологом для правильного выбора вида, режима и длительности профилактики ВТЭО.

НМГ считаются препаратами первого выбора для профилактики и терапии тромбозов во время беременности и после родов. Применение НМГ уменьшает риск развития тромбоза и улучшает исходы беременности, в т. ч. после ЭКО [43; 44; 47; 48; 53; 54, с. 248–250]. Назначение НМГ в программах ВРТ увеличивает шансы наступления беременности в 2,9 раза (95% ДИ = 1,2; 6,9), шансы живорождения – в 5,7 раза, что может быть связано с противовоспалительным, антикомплементарным и антитромботическим действием НМГ [17]. Однако не все препараты НМГ одинаковы, у каждого есть свои особенности.

Используемым в наших исследованиях и рекомендуемым нами препаратом является Фраксипарин (надропарин кальция, Aspen Pharma Trading, Limited, Ирландия), один из трех НМГ, разрешенных в настоящее время во время беременности, не имеющий биоаналогов. Надропарин кальция внесен в рекомендации «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» на основании российского и зарубежного опыта применения у беременных. Длительный период полураспада, медленная элиминация из организма обеспечивают продолжительный биологический эффект (до 24 ч) и позволяют использовать более низкие дозы Фраксипарина и уменьшить число введений. Кроме того, при сравнительной оценке биодоступности показана более высокая биодоступность Фраксипарина, что обуславливает меньшую суточную дозировку в сравнении с другими НМГ [67]. Благодаря низкой молекулярной массе и оптимальному соотношению антиХа- и антиIIa-активности (в большей степени активен в отношении Ха-фактора и в меньшей степени – в отношении фактора IIa) Фраксипарин обуславливает снижение риска кровотечений. В исследованиях Фраксипарин демонстрирует улучшенный антитромботический эффект и высокую безопасность за счет снижения риска кровотечений. Установлено, что при применении Фраксипарина риск больших кровотечений снижается на 36%. Низкий риск развития кровотечений (на 37%) при приеме надропарина кальция 0,3 в сравнении с эноксапаринном 0,4 при сравнимой эффективности показан в рандомизированном исследовании. Доказано также, что среди всех НМГ Фраксипарин наиболее безопасный в отношении развития такого грозного осложнения после длительного применения НМГ, как ГИТ (гепарин-индуцированной тромбоцитопении), и активации тромбоцитов [67, 68].

Именно безопасность Фраксипарина в отношении развития кровотечения – один из главных аргументов его использования на ранних сроках беременности, что особенно актуально при беременности после ЭКО. Кальциевая соль в составе Фраксипарина обеспечивает лучшую локальную переносимость и меньшую болезненность по сравнению с другими НМГ (в частности, с эноксапаринном). В исследованиях Фраксипарин приводит к возникновению значительно меньшего количества гематом, отека, чувства жжения и зуда в месте инъекции по сравнению с эноксапаринном. Вышеперечисленные эффекты обеспечивают комфорт при длительном назна-

чении препарата и значительно снижают частоту прекращения инъекций НМГ из-за нежелательных явлений [67, 69, 70]. Надропарин кальция для профилактики ВТЭО у беременных женщин рекомендован к применению в дозе 2850 МЕ (0,3 мл) один раз в день в международных рекомендациях [71–73]. В российских акушерских рекомендациях профилактическая доза составляет 2850 МЕ – 0,3 мл и 5700 МЕ – 0,6 мл в зависимости от массы тела пациентки. В зарубежных рекомендациях лечебные дозы НМГ схожи с рекомендуемыми в российском протоколе.

В одном из последних отечественных исследований продемонстрирована эффективность применения Фраксипарина в дозировке 0,3 мл (2850 МЕ) один раз в сутки у пациенток с генетической – OR = 1,47 ($p < 0,01$) и приобретенной (циркуляция АФА) – OR = 1,56 ($p < 0,01$) формами тромбофилии и с неудачами имплантации эмбрионов в анамнезе – OR = 1,33 ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой [56]. Мы также в своих работах использовали профилактическую дозу Фраксипарина 0,3 мл один раз в сутки. По показаниям (контроль коагулограммы, Д-димера) дозу увеличивали до 0,6 мл один раз в сутки [20, 21].

В целом оценка эффективности проведенной в наших исследованиях прегавидарной (предпрограммной) подготовки у пациенток с потерями беременности после ЭКО в анамнезе с хроническим эндометритом и назначение НМГ при получении беременности пациенткам с тромбофилиями групп высокого риска по ВТЭО показали возможность увеличения количества пациенток, получивших беременность и преодолевших эмбрионический порог, в среднем на 20% (в зависимости от количества полученных яйцеклеток), а показателя “take home baby” – до 28% [20, 21, 24, 74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из литературных данных и результатов наших исследований следует, что хронический эндометрит и тромбофилии являются значимыми факторами риска неудач и дефектов имплантации после ЭКО, нарушающими сложные механизмы взаимодействия между эмбрионом и эндометрием и приводящими к ранним эмбрионическим и эмбрионическим потерям. При этом

негативная роль хронического эндометрита и приобретенной тромбофилии, обусловленной антифосфолипидным синдромом, признается всеми исследователями. Дискуссия ведется по поводу связи врожденной тромбофилии и циркуляции некритериальных антифосфолипидных антител с акушерскими осложнениями, включая неудачи и дефекты имплантации после ЭКО. В исследованиях много внимания уделяется изучению рецептивности эндометрия, возможности диагностики и коррекции ее уровня, а также точного определения срока формирования «окна имплантации», в т. ч. и при хроническом эндометрите, что очень важно для благоприятных исходов программ ЭКО. Продemonстрировано положительное влияние низкомолекулярных гепаринов при их назначении с самых ранних сроков беременности на снижение потерь беременности после ЭКО в условиях тромбофилии, обсуждается вопрос об их применении на этапе овариальной стимуляции для повышения эффективности проводимых циклов ЭКО.

В анализируемых публикациях показано, что пациентки программ ЭКО с предшествующими неудачами и потерями беременности на фоне хронического эндометрита и тромбофилии, представляющих собой значимые факторы риска, составляют достаточно многочисленную группу. С учетом все возрастающей социальной значимости показателей результативности программ ЭКО эту группу пациенток, видимо, следует выделить отдельно, чтобы обследовать и вести по единым клиническим протоколам, которых пока нет. Необходимость создания таких протоколов доказали представленные в обзоре разрозненные клинические исследования, в которых программы лечебно-профилактических мероприятий, основанные на разных, уже существующих клинических протоколах в акушерстве и гинекологии, используемые на предпрограммном этапе и с самых ранних сроков беременности у вышеназванной группы пациенток, позволили повысить эффективность циклов ЭКО и увеличить количество беременных пациенток, преодолевающих эмбрионический порог, тем самым способствуя улучшению основного показателя вспомогательных репродуктивных технологий – “take home baby”.



Поступила / Received 05.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 26.08.2020

Принята в печать / Accepted 28.08.2020

Список литературы

1. Ferraretti A.P., Nygren K., Andersen A.N., De Mouzon J., Kupka M., Calhaz-Jorge C. et al. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):hox012. doi: 10.1093/hropen/hox012.
2. Сидельникова В.М., Стрельченко М.Б., Ходжаева З.С., Соснина В.В., Минасян Л.С. Особенности течения и тактика ведения беременности после ЭКО и ПЭ. В: Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н., Смольникова В.Ю. (ред.). *Лечение женского и мужского бесплодия*. М.; 2005. 592 с.
3. Маслова М.А., Смольникова В.Ю., Донников А.Е., Бурменская О.В., Демура Т.А., Таболова В.К., Корнеева И.Е. Оценка значимости молекулярно-генетических маркеров в эндометрии в прогнозировании исхода беременности в программе экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология*. 2015;(3):26–32. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Ocenka-znachimosti-molekulyarno-geneticheskikh-markerov-v-endometrii-v-prognozirovanii-ishoda-beremennosti-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya.html>.
4. Сеидова Л.А., Перминова С.Г., Демура Т.А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала. *Акушерство и гинекология*. 2015;(5):74–79. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Issledovanie-markerov-receptivnosti-endometriya-v-cervikalnoi-slizi-kak-neinvazivnyi-metod-ocenki-implantacionnogo-potenciala.html>.
5. Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Демура Т.А., Вурменская О.В., Таболова В.К., Корнеева И.Е., Абубакиров А.Н. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от концентрации прогестерона в день введения триггера овуляции. *Акушерство и гинекология*. 2016;(1):56–62. doi: 10.18565/aig.2016.1.56-62.

6. Тимофеева А.В., Калинина Е.А., Драпкина Ю.С., Чаговец В.В., Макарова Н.П., Сухих Г.Т. Оценка качества эмбриона по профилю экспрессии малых некодирующих РНК в культуральной среде эмбриона в программах ВРТ. *Акушерство и гинекология*. 2019;(6):79–86. doi: 10.18565/aig.2019.6.79-86.
7. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 397 р.
8. Рудакова Е.Б., Бесман И.В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности. *Лечащий врач*. 2010;(3). Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2010/03/12354180>.
9. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В., Трубникова О.Б., Татарнинова Л.В. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии. *Медицинский совет*. 2015;(9):84–91. doi: 10.21518/2079-701X-2015-9-84-91.
10. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2017 год. *Проблемы репродукции*. 2019;25(6):9–21. doi: 10.17116/rep2019250619.
11. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности. *Акушерство и гинекология*. 2013;(10):17–22. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Vliyanie-hronicheskogo-endometrita-na-ishody-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-morfofunktsionalnye-i-molekulyarno-geneticheskie-osoben.html>.
12. Рудакова Е.Б., Пилипенко М.А., Полторака Е.В., Лузин А.А., Лобода О.А., Бурова О.М. Влияние патологии эндометрия и нарушений в системе гемостаза на исходы вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2009;(7):101–106. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-patologii-endometriya-i-narusheniy-v-sisteme-gemostaza-na-ishody-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy>.
13. Бейк Е.П., Коротченко О.Е., Гвоздева А.Д., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Роль преимплантационного генетического скрининга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2018;(4):78–84. doi: 10.18565/aig.2018.4.78-84.
14. Хечумян Л.Р., Калинина Е.А., Донников А.Е., Иванец Т.Ю., Кулакова Е.В. Ассоциация уровня витамина К в крови и полиморфизма генов детоксикации с исходами программы вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2018;(11):80–85. doi: 10.18565/aig.2018.11.80-85.
15. Долгушина Н.В., Ибрагимова Э.О., Романов А.Ю., Макарова Н.П., Довгань А.А., Сыркашева А.Г., Калинина Е.А. Роль проназного хетчинга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):70–74. doi: 10.18565/aig.2018.3.70-74.
16. Абдурахманова Н.Ф., Гвоздева А.Д., Зиганшина М.М., Долгушина Н.В. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием. *Гинекология*. 2019;21(1):23–27. doi: 10.26444/20795696.2019.1.190232.
17. Краевая Е.Е., Долгушина Н.В., Менжинская И.В., Шпилюк М.А., Безнощенко О.С., Кречетова Л.В. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с персистенцией антифосфолипидных антител. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):97–103. doi: 10.18565/aig.2020.4.97-103.
18. Alteri A., Corti L., Sanchez A.M., Rabelotti E., Papaleo E., Viganò P. Assessment of pre-implantation genetic testing for embryo aneuploidies: A SWOT analysis. *Clinical Genetics*. 2019;95(4):479–487. doi: 10.1111/csg.13510.
19. Коротченко О.Е., Долгушина Н.В., Сыркашева А.Г., Кулакова Е.В. Роль преимплантационного генетического скрининга в эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с привычным невынашиванием беременности (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;23(2):50–55. doi: 10.17116/rep201723250-55.
20. Замаховская Л.Ю., Рудакова Е.Б., Трубникова О.Б. Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский совет*. 2016;(12):88–94. doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-88-94.
21. Рудакова Е.Б., Полторака Е.В., Лузин А.А., Пилипенко М.А., Лобода О.А., Бурова О.М. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2009;(7):20–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11778146>.
22. Рудакова Е.Б., Лобода О.А., Полторака Е.В., Бурова О.М., Пилипенко М.А. Факторы риска неудач и эмбрионических потерь при экстракорпоральном оплодотворении. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2008;23(4–1):14–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13043484>.
23. Рудакова Е.Б., Давыдов П.В., Давыдов В.В. Новые возможности диагностики внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Лечащий врач*. 2013;(11):10–14. Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2013/11/15435844>.
24. Рудакова Е.Б., Лобода О.А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения. *Лечащий врач*. 2012;(11):22–24. Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/11/15435576>.
25. Манухин И.Б., Семенов Н.А., Митрофанова Ю.Ю., Лившиц Л.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. *Медицинский совет*. 2018;(7):46–49. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-46-49.
26. Агаджанова Л. Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2004;(3):6–11. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=121010>.
27. Таболова В.К., Корнеева И.Е., Донников А.Е., Бурменская О.В., Маслова М.А., Смольникова В.Ю. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии периода «имплантационного окна» при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология*. 2014(12):74–78. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Profil-lokalnoi-ekspressii-genov-rostovyh-faktorov-i-citokinov-v-endometrii-perioda-implantatsionnogo-okna-pri-hronicheskom-endometrite.html>.
28. Маслова М.А., Смольникова В.Ю., Донников А.Е., Бурменская О.В., Демура Т.А., Таболова В.К., Корнеева И.Е. Оценка значимости молекулярно-генетических маркеров в эндометрии в прогнозировании исхода беременности в программе экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология*. 2015;(3):26–32. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Ocenka-znachimosti-molekulyarno-geneticheskikh-markerov-v-endometrii-v-prognozirovanii-ishoda-beremennosti-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvorenii.html>.
29. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2010. 536 с.
30. Cavalcante M.B., Da Silva Costa F., Barini R., Júnior E.A. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine: A review. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(4):195–202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475767>.
31. Данусевич И.Н., Козлова Л.С., Сутурина Л.В., Ильин В.П., Бекетова И.С. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(3–2):72–74. Режим доступа: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/888>.
32. Радзинский В.Е. *Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС*. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2015. 48 с. Режим доступа: <http://mzchr.ru/wp-content/uploads/2016/09/nerazvivayushayasya-beremennost.pdf>.
33. Burley V.A., Kuz'michev L.N., Shchetinina N.C., Il'iasova N.A., Onishchenko A.C. Molecular mechanisms of implantation window: role in ivf falue (a review). *Проблемы репродукции*. 2009;15(6):24–28. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13332995>.
34. Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г., Дробинская А.Н. *Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога*. Новосибирск: ИД Сова; 2007. 88 с.
35. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Вирусные инфекции, тромбофилия и синдром потери плода. *АГ-Инфо*. 2008;(2):7–12. Режим доступа: <http://www.ag-info.ru/jaginfo/2008-2/2>.
36. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. (ред.) *Профилактика повторных осложненной беременности в условиях тромбофилии*. М.: Триада-Х; 2008. 158 с.
37. Момот А.П., Тараненко И.А., Цыпкина А.Г. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека. *Акушерство и гинекология*. 2013;(2):4–9. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Evoluciya-predstavlenii-o-trombofilii-i-ee-rol-i-v-problemah-reprodukcii-cheloveka.html>.
38. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В., Казакова Л.А. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности. *Практическая медицина*. 2012;9(65):24–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombofiliya-kak-vazhneyshee-zveno-patogeneza-oslozhneniy-beremennosti>.
39. Sarig G., Klil-Drori A.J., Chap-Marshak D., Brenner B., Drugan A. Activation of coagulation in amniotic fluid during normal human pregnancy. *Thrombosis research*. 2011;128(5):490–495. doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.023.
40. Szecsi P.B., Jørgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103(04):718–727. doi: 10.1160/TH09-10-0704.
41. McLean K.C., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K.E. Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(2):135–e1-135.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.027.
42. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010(1):173–180. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.173.
43. Момот А.П., Молчанова И.В., Цыпкина Л.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г. Пути прогресса в улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения, основанного на выявлении и коррекции патологии гемостаза (II). *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013;(2):6–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19042702>.

44. Момот А.П., Томила О.П., Молчанова И.В., Шипулина В.Г., Цыпкина Л.П., Сердюк Г.В. и др. Роль нарушений гемостаза и фибринолиза, а также их терапевтической коррекции, в исходах экстракорпорального оплодотворения и ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции*. 2014;(4):58–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22320358>.
45. Гусина А.А., Гусина Н.Б. Наследственные тромбофилии и венозные тромбозы-эмболические осложнения в акушерстве. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2016;6(3):380–392. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26140020>.
46. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet*. 2003;361(9361):901–908. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7.
47. Qublan H., Amarin Z., Dabbas M., Farraj A.E., Beni-Merei Z., Al-Akash H. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF–ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Human Fertility*. 2008;11(4):246–253. doi: 10.1080/14647270801995431.
48. Момот А.П., Молчанова И.В., Семенова Н.А., Томила О.П., Елькомов В.А., Борисова О.Г. Экономическая оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина и перемежающейся пневматической компрессии у женщин в цикле экстракорпорального оплодотворения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013;6(3):27–30. Режим доступа: <https://www.pharmacoeconomics.ru/jour/article/view/62/0>.
49. Grandone E., Colaizzo D., Bue A.L., Checola M.G., Cittadini E., Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril*. 2001;76(1):201–202. doi: 10.1016/S0015-0282(01)01832-5.
50. Azem F., Many A., Yovel I., Amit A., Lessing J.B., Kupferminc M.J. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod*. 2004;19(2):368–370. doi: 10.1093/humrep/deh069.
51. Martinelli I., Taioli E., Ragni G., Levi-Setti P., Passamonti S.M., Battaglioli T. et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica*. 2003;88(7):789–793. Available at: <http://www.haematologica.org/content/88/7/789.short>.
52. Urman B., Ata B., Yakin K., Atlas C., Aksoy S., Mercan R., Balaban B. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Human Reprod*. 2009;24(7):1640–1647. doi: 10.1093/humrep/dep086.
53. Lodigiani C., Di Micco Di P., Ferrazzi P., Librè L., Arfuso V., Polatti F. et al. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure. *Women's Health*. 2011;7(4):425–431. doi: 10.2217/WHE.11.38.
54. Воробьев А.В., Утишева Е.В. Влияние низкомолекулярного гепарина на успех имплантации в программах ВРТ. В: Сухих Г.Т., Адамьян Л.Г. (ред.). *XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине*. М.: МЕДИ-Экспо; 2020. Режим доступа: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/rzs2020-abstracts.pdf.
55. Краевая Е.Е., Долгушина Н.В. Влияние наследственной и приобретенной тромбофилии на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2019;(8):20–25. doi: 10.18565/aig.2019.8.20-25.
56. Айламазян Э.Д., Мгерян А.Н., Андреева Е.Н., Анкирская А., Балан В.Е., Барабанова О.Э. и др. *Гинекология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 1072 с.
57. Серов В.Н., Сухих Г.Т. (ред.) *Акушерство и гинекология: клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1024 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432419.html>.
58. Радзинский В.Е. *Прегавидарная подготовка: клинический протокол*. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 80 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/pregravidarnaya-podgotovka-klinicheskiy-protokol-mezhdistiplinarnoy-assotsiatsii-spetsialistov-repr>.
59. Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006;6(1):36–38.
60. Буянова С.Н., Будыкина Т.С., Шукина Н.А., Пескова Н.А., Никогосян С.А. Иммуная реабилитация гинекологических больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006;(2):63–67.
61. Сальникова И.А., Уварова Е.В. Обоснование эффективности применения аминоксидрофталазинидона натрия в комплексном лечении хронического эндометрита у девушек раннего репродуктивного возраста с рецидивом маточного кровотечения. *Акушерство и гинекология*. 2019;(3):127–134. doi: 10.18565/aig.2019.3.127-134.
62. Обидняк Д.М., Гэзган А.М., Ниаури Д.А. Влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста на эффективность программ ВРТ. В: Аншина А.Б., Смирнова А.А. (сост.) *Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы XXVI Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека*. Москва, 7–10 сентября 2016 г. М.; 2016. Режим доступа: http://www.rahr.ru/d_pec/mat_konf/RARCH_tezis_A5_block_v.pdf.
63. Kunicki M., Lukaszuk K., Woclawek-Potocka I., Liss J., Kulwikowska P., Szczyptańska J. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization. *Biomed Res Int*. 2014;2014:913235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944906>.
64. Тетрашвили Н.К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017;(4):70–87. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00010.
65. Simcox L.E., Ormsher L., Tower C., Greer I.A. Thrombophilia and pregnancy complications. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):28418–28428. doi: 10.3390/ijms161226104.
66. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Колыванова А.И. Микроангиопатический антифосфолипидный синдром в акушерской практике – риск генерализованной тромботической микроангиопатии. *Клиническая нефрология*. 2018;(4):66–73. doi: 10.18565/nephrology.2018.4.66-73.
67. Simonneau G., Laporte S., Mismetti P., Delron A., Samii K., Samama C.M., Bergman J.F. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0,3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost*. 2006;4(8):1693–1700. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02083.x.
68. Planès A. Review of bemiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(9):1551–1561. doi: 10.1517/14656566.4.9.1551.
69. Van der Wall S.J., Klok F.A., den Exter P.L., Barrios D., Morillo R., Cannegieter S.C. et al. Higher Adherence to Treatment With Low-Molecular-Weight-Heparin Nadroparin Than Enoxaparin Because of Side Effects in Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Hemisphere*. 2018;2(1):e19. doi: 10.1097/HS9.000000000000019.
70. Van Tonder J., Mathijs S., Dippenaar J., Greef O. Comparison of the Injection Site Reactions Elicited by Two Subcutaneously Injected Heparins, Nadroparin Calcium and Enoxaparin Sodium. In: *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2017;1(S1). Special Issue: Abstracts of the XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 8–13. doi: 10.1002/rth2.12012.
71. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Schünemann H.J., Gutterman D.D., Lewis S.Z. Introduction to the ninth edition: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):48–52. doi: 10.1378/chest.11-2286.
72. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M., James A.H., Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:92–128. doi: 10.1007/s11239-015-1309-0.
73. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M.A., James A.H. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3317–3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
74. Рудакова Е.Б., Стрижова Т.В., Федорова Е.А., Замаховская Л.Ю. Возможности улучшения результативности программ экстракорпорального оплодотворения у «трудных» пациенток. *Лечащий врач*. 2019;(12):14–19. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/12/15437451>.

References

1. Ferraretti A.P., Nygren K., Andersen A.N., De Mouzon J., Kupka M., Calhaz-Jorge C. et al. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open*. 2017;2017;(2):hox012. doi: 10.1093/hropen/hox012.
2. Sidelnikova V.M., Strelchenko M.B., Khodzhaeva Z.S., Sosnina V.V., Minasyan L.S. Features of the course and management of prenatal care after IVF&ET. In: Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuzmichev L.N., Smolnikova V.Yu. (eds.) *Treatment of female and male infertility*. Moscow; 2005. 592 p. (In Russ.)
3. Mastlova M.A., Smolnikova V.Yu., Donnikov A.E., Burmenskaya O.V., Demura T.A., Tabolova V.K., Korneeva I.E. Estimation of the importance of endometrial molecular genetic markers in predicting the outcome of in vitro fertilization pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(3):26–32. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Ocenka-znachimosti-molekulyarno-geneticheskikh-markero-v-endometrii-v-prognozirovanii-ishoda-beremennosti-v-programme-ekstrakorporalno-go-oplodotvorenii.html>.
4. Seidova L.A., Perminova S.G., Demura T.A. Study Of endometrial receptivity markers in cervical mucus as a noninvasive method for estimating the implantation potential. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(5):74–79. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/>

- articles/Issledovanie-markerov-receptivnosti-endometriya-v-cervikalnoi-slizi-kak-neinvazivnyi-metod-ocenki-implantacionnogo-potenciala.html.
- Mityurina E.V., Perminova S.G., Demura T.A., Vurmenskaya O.V., Tabolova V.K., Korneeva I.E., Abubakirov A.N. Endometrial receptivity in the extracorporal fertilization program depending on the progesterone concentration on the day of the ovulation trigger insertion. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(1):56–62. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.1.56-62.
 - Timofeeva A.V., Kalinina E.A., Drapkina Yu.S., Chagovets V.V., Makarova N.P., Sukhikh G.T. Embryo quality assessment by the small noncoding rna expression profile in an embryo culture medium in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(6):79–86. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.6.79-86.
 - Kulakov V.I., Prilepskaya V.N., Radzinskiy V.E. *Handbook of obstetrics and gynaecology outpatient care*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 397 p. (In Russ.)
 - Rudakova E.B., Besman I.V. Assisted reproductive technologies. Problems of pregnancy losses. *Lechaschi vrach = Attending Physician*. 2010;(3). (In Russ.) Available at: <http://www.lvrach.ru/2010/03/1235418>.
 - Rudakova E.B., Zamakhovskaya L.Y., Strizhova T.V., Trubnikova O.B., Tatarinova L.V. Outcomes of in vitro fertilization as a multifactorial clinical problem or reproductive medicine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(9):84–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-9-84-91.
 - Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. Art registry of RAHR, 2017. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;(25(6):9–21. (In Russ.) doi: 10.17116/repro2019250619.
 - Tabolova V.K., Korneeva I.E. Impact of chronic endometritis on the outcomes of assisted reproductive technology programs: morphofunctional and molecular genetic features. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(10):17–22. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Vliyaniye-hronicheskogo-endometrita-na-ishody-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii-morfo-funktsionalnye-i-molekulyarno-geneticheskie-osoben.html>.
 - Rudakova E.B., Pilipenko M.A., Poltoraka E.V., Luzin A.A., Loboda O.A., Burova O.M. Influence of pathology of endometrium and violations in the system of hemostasis on the ends of auxiliary genetical technologies. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 2009;(7):101–106. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-patologii-endometriya-i-narusheniy-v-sisteme-gemostaza-na-ishody-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii>.
 - Beyk E.P., Korotchenko O.E., Gvozdeva A.D., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. The role of preimplantation genetic screening in improving the effectiveness of assisted reproductive technology programs in patients of late reproductive age. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(4):78–84. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.4.78-84.
 - Khechumyan L.R., Kalinina E.A., Donnikov A.E., Ivanets T.Yu., Kulakova E.V. Association of blood vitamin K levels and polymorphism in detoxification genes with the outcomes of the assisted reproductive technology program. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(11):80–85. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.11.80-85.
 - Dolgushina N.V., Ibragimova E.O., Romanov A.Yu., Makarova N.P., Dovgan A.A., Syrkasheva A.G., Kalinina E.A. Role of pronase hatching in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(3):70–74. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.3.70-74.
 - Abdurakhmanova N.F., Gvozdeva A.D., Ziganshina M.M., Dolgushina N.V. The results of assisted reproductive technology programs in patients with "thin" endometrium. *Ginekologiya = Gynecology*. 2019;21(1):23–27. (In Russ.) doi: 10.26442/20795696.2019.1.190232.
 - Kraevaya E.E., Dolgushina N.V., Menzhinskaya I.V., Shpiluyk M.A., Beznoshchenko O.S., Krechetova L.V. Outcomes of assisted reproductive technologies in patients with persistence of antiphospholipid antibodies. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(4):97–103. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.4.97-103.
 - Alteri A., Corti L., Sanchez A.M., Rabellotti E., Papaleo E., Viganò P. Assessment of pre-implantation genetic testing for embryo aneuploidies: A SWOT analysis. *Clinical Genetics*. 2019;95(4):479–487. doi: 10.1111/cge.13510.
 - Korotchenko O.E., Dolgushina N.V., Syrkasheva A.G., Kulakova E.V. Role of preimplantation genetic screening in effectiveness of programs of assisted reproductive technologies in women with recurrent miscarriage (a review). *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;(23(2):50–55. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201723250-55.
 - Zamakhovskaya L.Y., Rudakova E.B., Trubnikova O.B. Risk factors and prevention of early pregnancy losses after in vitro fertilization. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(12):88–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-88-94.
 - Rudakova E.B., Poltoraka E.V., Luzin A.A., Pilipenko M.A., Loboda O.A., Burova O.M. Potential Effectiveness Increase of Assisted Reproductive Technology. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Novosibirsk State University Bulletin. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2009;(7(2):20–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11778146>.
 - Rudakova E.B., Loboda O.A., Poltoraka E.V., Burova O.M., Pilipenko M.A. Risk factors failures and embryonic losses under in vitro fertilization. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2008;23(4–1):14–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13043484>.
 - Rudakova E.B., Davydov P.V., Davydov V.V. New possibilities of intrauterine pathology diagnostics in programs of supporting reproductive technologies. *Lechaschiy vrach*. 2013;(11):10–14. (In Russ.) Available at: <http://www.lvrach.ru/2013/11/15435844>.
 - Rudakova E.B., Loboda O.A. Chronic endometritis in the aspect of in vitro fertilization programs effectiveness. *Lechaschi vrach = Attending Physician*. 2012;(11):22–24. (In Russ.) Available at: <http://www.lvrach.ru/2012/11/15435576>.
 - Manukhin I.B., Sementsova N.A., Mitrofanova Yu.Yu., Livshits L.Yu. Chronic endometritis and habitual miscarriage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(7):46–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-46-49.
 - Agadzhanova L. Endometrial pinopodia as markers of human implantation (review of literature). *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2004;(3):6–11. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=121010>.
 - Tabolova V.K., Korneeva I.E., Donnikov A.E., Burmenskaya O.V., Maslova M.A., Smolnikova V.Yu. The local endometrial expression profile of the growth factor and cytokine genes during the implantation window in chronic endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014;(12):74–78. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Profil-lokalnoi-ekspressii-genov-rostovoyh-faktorov-i-citokinov-v-endometrii-perioda-implantacionnogo-okna-pri-hronicheskom-endometrite.html>.
 - Maslova M.A., Smolnikova V.Yu., Donnikov A.E., Burmenskaya O.V., Demura T.A., Tabolova V.K., Korneeva I.E. Estimation of the importance of endometrial molecular genetic markers in predicting the outcome of in vitro fertilization pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(3):26–32. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Ocenka-znachimosti-molekulyarno-geneticheskikh-markerov-v-endometrii-v-prognozirovani-ishoda-beremennosti-v-programme-ekstrakororalnogo-oplodotvorenii.html>.
 - Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. *Miscarriage: guide for practicing physicians*. Moscow: Medical Information Agency; 2010. 536 p. (In Russ.)
 - Cavalcante M.B., Da Silva Costa F., Barini R., Júnior E.A. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine: A review. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(4):195–202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475767>.
 - Danusevich I.N., Kozlova L.S., Suturina L.V., Iljin V.P., Beketova I.S. Status of main components of immunity in women with reproductive disorders with chronic endometritis and in its absence. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(3-2):72–74. (In Russ.) Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/888>.
 - Radzinskiy V.E. *Non-developing pregnancy. Methodological recommendations of Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Professionals (MARS)*. Moscow: StatusPraesens; 2015. 48 p. (In Russ.) Available at: <http://mzkchr.ru/wp-content/uploads/2016/09/nerezavivayushhayasya-beremennost.pdf>.
 - Burlev V.A., Kuz'michev L.N., Shchetinina N.C., Il'iasova N.A., Onishchenko A.C. Molecular mechanisms of implantation window: role in ivf falae (a review). *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2009;15(6):24–28. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13332995>.
 - Serov V.N., Pasman N.M., Sturov V.G., Drobinskaya A.N. *Thrombophilia in the obstetrician-gynecologist practice*. Novosibirsk: Sova Publishing House; 2007. 88 p. (In Russ.)
 - Makatsariya A.D., Dolgushina N.V. Viral infections, thrombophilia and fetal loss syndrome. *AG-Info = AG-Info*. 2008;(2):7–12. (In Russ.) Available at: <http://www.ag-info.ru/jaginfo/2008-2/2>.
 - Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. (eds.). *Prevention of recurrent pregnancy complications in thrombophilia*. Moscow: Triada-X; 2008. 158 p. (In Russ.)
 - Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkina L.P. Evolution of ideas on thrombophilia and its role in human reproduction problems. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(2):4–9. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Evoluciya-predstavlenii-o-trombofilii-ee-rol-i-v-problemah-reproduktivnoy-cheloveka.html>.
 - Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A., Yashenina E.V., Kazakova L.A. Thrombophilia as the most important link of the pathogenesis of pregnancy complications. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2012;9(65):24–31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombofiliya-kak-vazhneyshee-zveno-patogeneza-oslozhneniy-beremennosti>.
 - Sarig G., Klil-Drori A.J., Chap-Marshak D., Brenner B., Drugan A. Activation of coagulation in amniotic fluid during normal human pregnancy.

- Thrombosis research*. 2011;128(5):490–495. doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.023.
40. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbar A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103(04):718–727. doi: 10.1160/TH09-10-0704.
 41. McLean K.C., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K.E. Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Amn J Obstet Gynecol*. 2012;207(2):135–e1-135.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.027.
 42. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010;(1):173–180. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.173.
 43. Momot A.P., Molchanova I.V., Tsykina L.P., Lydina I.V., Borisova O.G. Ways of progress in improving the results of in vitro fertilization based on identification and correction of hemostasis pathology. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2013;(2):6–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19042702>.
 44. Momot A.P., Tomilina O.P., Molchanova I.V., Shipulina V.G., Tsykina L.P., Serdiuk G.V. et al. The role of hemostasis and fibrinolysis disorders and their therapeutic correction for in vitro fertilization outcomes and early reproductive losses. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;(4):58–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22320358>.
 45. Gusina A., Gusina N. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism in obstetrics. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe*. 2016;6(3):380–392. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26140020>.
 46. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet*. 2003;361(9361):901–908. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7.
 47. Qublan H., Amarin Z., Dabbas M., Farraj A.E., Beni-Merei Z., Al-Akash H. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF–ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Human Fertility*. 2008;11(4):246–253. doi: 10.1080/14647270801995431.
 48. Momot A.P., Molchanova I.V., Semenova N.A., Tomilina O.P., Elykomov V.A., Borisova O.G. Economic evaluation of the effectiveness of low molecular weight heparin and intermittent pneumatic compression in women in a cycle of in vitro fertilization. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2013;6(3):27–30. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacoconomics.ru/jour/article/view/62/0>.
 49. Grandone E., Colaizzo D., Bue A.L., Checchia M.G., Cittadini E., Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril*. 2001;76(1):201–202. doi: 10.1016/S0015-0282(01)01832-5.
 50. Azem F., Many A., Yovel I., Amit A., Lessing J.B., Kupferminc M.J. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod*. 2004;19(2):368–370. doi: 10.1093/humrep/deh069.
 51. Martinelli I., Taioli E., Ragni G., Levi-Setti P., Passamonti S.M., Battaglioli T. et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica*. 2003;88(7):789–793. Available at: <http://www.haematologica.org/content/88/7/789.short>.
 52. Urman B., Ata B., Yakin K., Alatas C., Aksoy S., Mercan R., Balaban B. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Human Reprod*. 2009;24(7):1640–1647. doi: 10.1093/humrep/dep086.
 53. Lodigiani C., Di Micco Di P., Ferrazzi P., Librè L., Arfuso V., Polatti F. et al. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure. *Women's Health*. 2011;7(4):425–431. doi: 10.2217/WHE.11.38.
 54. Vorebyov A.V., Utisheva E.V. The effect of low molecular weight heparin on the success of implantation in art programs. In: Sukhikh G.T., Adamyam L.G. (eds.). *XIV International Congress on Reproductive Medicine*. Moscow: Medi-Ekspo; 2020. (In Russ.) Available at: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/rzs2020-abstracts.pdf.
 55. Kraevaya E.V., Dolgushina N.V. Influence of hereditary and acquired thrombophilia on the outcomes of assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(8):20–25. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.8.20-25.
 56. Aylamazyan E.D., Mgeryan A.N., Andreeva E.N., Ankirskaya A., Balan V.E., Barabanova O.E. et al. *National Guide on Gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 1072 p. (In Russ.)
 57. Serov V.N., Sukhikh G.T. (eds.). *Obstetrics and gynecology: Clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1024 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432419.html>.
 58. Radzinskiy V.E. *Periconceptional multivitamin supplementation: clinical protocol*. Moscow: editorial team of StatusPraesens Journal; 2016. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://old.praesens.ru/pregravidarnaya-podgotovka-klinicheskiy-protokol-mezhdistsiplinarnoy-assotsiatsii-spetsialistov-repr>.
 59. Shurshalina A.V., Dubnitskaya L.V. Immunomodulatory therapy in the rehabilitation program for patients with chronic endometritis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2006;6(1):36–38. (In Russ.)
 60. Buyanova S.N., Budykina T.S., Shchukina N.A., Peskova N.A., Nikogosyan S.A. Immune rehabilitation of gynecological patients with pelvic inflammatory diseases. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2006;(2):63–67. (In Russ.)
 61. Salnikova I.A., Uvarova E.V. Justification for the efficiency of using aminodihydrophthalasindione sodium in the combination treatment of chronic endometritis in girls with recurrent uterine bleeding. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(3):127–134. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.3.127-134.
 62. Obidnyak D.M., Gzgyan A.M., Niauri D.A. Effect of granulocyte colony-stimulating growth factor on the effectiveness of ART programs. In: Anshina A.B., Smirnova A.A. (eds) *Reproductive technologies today and tomorrow: proceedings of the 16th International Conference of the Russian Association of Human Reproduction*. Moscow, September 7–10, 2016. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: http://www.rahr.ru/d_pec_h_mat_konf/RARCH_tezis_A5_block_v.pdf.
 63. Kunicki M., Łukaszuk K., Wołcawek-Potocka I., Liss J., Kulwickowska P., Szczyptańska J. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization. *Biomed Res Int*. 2014;2014:913235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944906>.
 64. Tetrushvili N.K. Recurrent abortion. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2017;(4):70–87. (In Russ.) doi: 10.24411/2303-9698-2017-00010.
 65. Simcox L.E., Ormisher L., Tower C., Greer I.A. Thrombophilia and pregnancy complications. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):28418–28428. doi: 10.3390/ijms161226104.
 66. Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Kolyvanova A.I. Microangiopathic antiphospholipid syndrome in obstetric practice – the risk of generalized thrombotic microangiopathy. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology*. 2018;(4):66–73. (In Russ.) doi: 10.18565/nephrology.2018.4.66-73.
 67. Simonneau G., Laporte S., Mismetti P., Derlon A., Samii K., Samama C.M., Bergman J.F. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0,3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost*. 2006;4(8):1693–1700. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02083.x.
 68. Planès A. Review of bempiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(9):1551–1561. doi: 10.1517/14656566.4.9.1551.
 69. Van der Wall S.J., Klok F.A., den Exter P.L., Barrios D., Morillo R., Cannegieter S.C. et al. Higher Adherence to Treatment With Low-Molecular-Weight-Heparin Nadroparin Than Enoxaparin Because of Side Effects in Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Hemasphere*. 2018;2(1):e19. doi: 10.1097/HS9.0000000000000019.
 70. Van Tonder J., Mathijs S., Dippenaar J., Greef O. Comparison of the Injection Site Reactions Elicited by Two Subcutaneously Injected Heparins, Nadroparin Calcium and Enoxaparin Sodium. In: *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2017;1(S1). Special Issue: Abstracts of the XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 8–13. doi: 10.1002/rth2.12012.
 71. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Schünemann H.J., Gutterman D.D., Lewis S.Z. Introduction to the ninth edition: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):48–52. doi: 10.1378/chest.11-2286.
 72. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M., James A.H., Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:92–128. doi: 10.1007/s11239-015-1309-0.
 73. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M.A., James A.H. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3317–3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
 74. Rudakova E.B., Strizhova T.V., Fedorova E.A., Zamakhovskaya L.Yu. Possibilities for improving the effectiveness of IVF programs in «difficult» patients. *Lechaschi vrach = Attending Physician*. 2019;(12):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/12/15437451>.

Информация об авторах:

Рудакова Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства; 123098, Москва, Россия, ул. Маршала Новикова, д. 23; научный консультант отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; ORCID: 0000-0001-5387-2804; e-mail: doctor_rudakova@mail.ru

Стрижова Татьяна Владимировна, к.м.н., гинеколог, репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; ORCID: 0000-0002-2909-5440; e-mail: statyana333@gmail.com

Федорова Елена Алексеевна, акушер-гинеколог, репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; ORCID: 0000-0003-0820-4182; e-mail: fea.med@yandex.ru

Бесман Ирина Владимировна, к.м.н., гинеколог-эндокринолог, репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; ORCID: 0000-0001-6903-4987; e-mail: ibesman@mail.ru

Замаховская Любовь Юрьевна, акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; e-mail: zama_87@mail.ru

Шаган Оксана Александровна, акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; ORCID: 0000-0002-1654-514X; e-mail: oksishagan29@mail.ru

Information about the authors:

Elena B. Rudakova, Dr. of Sci. (Med.), Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Federal State Budget Institution "Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency"; 23, Marshal Novikov St., 123098, Russia, Moscow; Academic Adviser, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "Moscow Regional Perinatal Center"; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; ORCID: 0000-0001-5387-2804; e-mail: doctor_rudakova@mail.ru

Tatiana V. Strizhova, Cand. of Sci. (Med.), Gynecologist, Fertility Specialist, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "Moscow Regional Perinatal Center"; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; ORCID: 0000-0002-2909-5440; e-mail: statyana333@gmail.com

Elena A. Fedorova, Obstetrician-Gynaecologist, Fertility Specialist, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "Moscow Regional Perinatal Center"; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; ORCID: 0000-0003-0820-4182; e-mail: fea.med@yandex.ru

Irina V. Besman, Cand. of Sci. (Med.), Gynecologist-Endocrinologist, Fertility Specialist, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "Moscow Regional Perinatal Center"; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; ORCID: 0000-0001-6903-4987; e-mail: ibesman@mail.ru

Lubov Yu. Zamakhovskaya, Obstetrician-Gynaecologist, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "Moscow Regional Perinatal Center"; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; e-mail: zama_87@mail.ru

Oksana A. Shagan, Obstetrician-Gynaecologist, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "Moscow Regional Perinatal Center"; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; ORCID: 0000-0002-1654-514X; e-mail: oksishagan29@mail.ru