

Е.Б. Рудакова, д. мед. н., профессор, Л.Ю. Замаховская, Т.В. Стрижова, к. мед. н., О.Б. Трубникова, к. биол. н., Л.В. Татарина, Ю.Б. Дьякова, ГБУЗ «Московский областной перинатальный центр»

Замершая беременность как актуальная проблема клинической репродуктологии при проведении программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов

Несмотря на большой объем знаний, которыми владеет современная медицина для диагностики, лечения, прогнозирования преждевременного прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши, в том числе замершие беременности, являются наиболее частым осложнением беременности и составляют 10–20% от всех клинических случаев. 80% этих потерь приходится на ранние сроки гестации [1]. Определение частоты развития данной патологии — достаточно сложная задача, так как не всегда учитываются биохимические беременности, которые могут быть подтверждены документально только при определении в крови бета-хорионического гонадотропина человека. Особенно явно указанная проблема становится заметна в аспекте вспомогательных репродуктивных технологий. По сути, неудачу экстракорпорального оплодотворения через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки также можно рассмотреть как выкидыш на очень раннем сроке. Прекращение развития беременности на стадии доклинических проявлений нуждается в тщательном анализе и изучении. В отечественной и зарубежной литературе, по данным различных авторов, частота невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) варьирует от 18,5 до 32%. При этом существенных различий между частотой выкидышей в «свежих» и криопотоколах выявлено не было.

Индукцированная беременность и невынашивание

На современном этапе высокие медицинские технологии позволяют получить методом ЭКО и ПЭ развивающуюся маточную беременность в 40% случаев (по данным РАРЧ от 2014 г.). Индуцированную беременность можно рассмотреть как результат сложного взаимодействия организма матери, эмбриона и внешних воздействий, таких как медикаментозные препараты; манипуляции, производимые репродуктологом и эмбриологом; временное пребывание гамет и эмбрионов вне организма женщины; воздействие окружающей среды. Позитивным результатом этих взаимодействий можно считать клиническую беременность, подтвержденную ультразвуковым исследованием с визуализацией плодного яйца, желточного мешка, эмбриона и его сердцебиения. Однако более правильно регистрировать как достигнутый результат рождение здорового ребенка («take home baby»), а не сам факт наступления беременности. Сложнее расценить отрицательный результат и выделить те решающие факторы, которые сдвинули чашу весов в сторону неудачной попытки. Выкидыши (в том числе неразвивающиеся, а также непрогрессирующие биохимические беременности) — краеугольный камень, о который порой разбиваются усилия врачей-репродуктологов и надежды пациентов.

Причины невынашивания беременности после ЭКО и ПЭ

К причинам, вызывающим преждевременное прерывание беременности на ранних сроках, относятся:

- генные и хромосомные мутации;
- анатомические особенности;
- тромбофилии;
- иммунные нарушения;
- инфекционно-воспалительные заболевания;
- эндокринные нарушения и заболевания [1].

Все это в полной мере относится и к беременности после ЭКО и ПЭ.

Кроме того, широко обсуждаются такие факторы, как:

- возраст матери;
- курение;
- эндометриоз;
- высокий индекс массы тела (ИМТ) и ожирение;
- десинхронизация созревания эндометрия, фолликулогенеза и эмбриогенеза в протоколах ЭКО;
- низкий овариальный резерв;
- синдром гиперстимуляции яичников;
- качество яйцеклеток и переносимых эмбрионов;
- морфофункциональные особенности спермы пациентов;
- применение ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит) и других дополнительных эмбриологических методик.

Доказанные патологические факторы

На сегодняшний день доказанными с помощью рандомизированных контролируемых клинических исследований считаются генетические причины и антифосфолипидный синдром (АФС) (вариант приобретенной тромбофилии) [15].

Что касается генетических причин, то известно, что большинство хромосомных аномалий в первом триместре беременности возникают *de novo* и чаще обусловлены материнским фактором (прежде всего играет роль возраст пациентки). Данное наблюдение совпадает и с нашим клиническим опытом. Если же невынашивание является привычным, то у 3–5% супружеских пар с указанной патологией один из партнеров имеет сбалансированную структурную аберрацию. Внедрение метода биопсии бластомеров или трофобласта эмбрионов (прегравидарная генетическая диагностика) в клиническую практику отделений вегетативно-резонансного тестирования (ВРТ) позволяет снизить риск возникновения спорадических неразвивающихся беременностей [2]. Кроме того, по мнению некоторых ученых, причиной привычного невынашивания может быть повторяющаяся анеуплоидия у эмбрионов [3]. Существует мнение, что применение ДНАС у женщин с низким овариальным резервом при подготовке к ВРТ снижает частоту возникновения анеуплоидий, а следовательно, профилактирует ранние выкидыши у данной группы пациенток [15]. Однако в настоящее время генетические нарушения не имеют разработанных клинических лечебных подходов (что не исключено в будущем). Основными профилактическими направлениями являются медико-генетическое консультирование и преимплантационная генетическая диагностика (ПГД).

Вторая доказанная причина невынашивания беременности — АФС. Привычное невынашивание в анамнезе наряду с тромбозами является клиническим критерием для постановки данного синдрома. Лабораторные критерии: постоянное присутствие в крови волчаночного антикоагулянта, антител класса G или M к кардиолипину или антител к β 2-гликопротеину I в среднем или высоком титре [4].

Что касается остальных видов тромбофилий (кроме АФС), то на данном этапе изучения вопроса их относят к вероятным причинам невынашивания беременности. Хотя исследования в этой области ведутся в течение трех десятилетий, вопрос гиперкоагуляции требует дальнейшего изучения. При нормально протекающей беременности процессы фибринолиза и фибринообразования в ходе имплантации находятся в равновесном состоянии, обеспечивая полноценную инвазию трофобласта. Это объясняется тем, что в ходе имплантации бластоцисты происходит разрушение экстрацеллюлярного матрикса посредством «контактного ингибирования» ферментами, а в эндометрии под влиянием прогестерона запускаются механизмы, регулирующие фибринолиз и гемостаз для предотвращения образования геморрагий [9]. Для тромбофилий является общим патогенетический процесс рассогласования этих двух противоположных процессов в сторону усиления фибринообразования. На ранних сроках тромбофилии способны вызывать неполноценную инвазию трофобласта вплоть до прекращения развития беременности, а на более поздних — нарушать процесс плацентации, ухудшать перфузию плаценты, способствуя развитию таких грозных осложнений беременности, как гестоз, преэклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты. Следовательно, чем раньше проводить противотромботическую терапию, тем лучше исход беременности [4, 14]. Различают приобретенные (резистентность к С-активированному белку, гипергомоцистеинемия вследствие дефицита фолиевой кислоты или витамина В₆ и В₁₂ в рационе и собственно АФС) и наследственные тромбофилии. Лейденская мутация и мутация гена протромбина являются наиболее часто встречающимися среди наследственных тромбофилий у европейской расы, а следовательно, требуют диагностики в случае постановки диагноза «привычный выкидыш». До сих пор отсутствует консенсус среди специалистов в отношении того, какие именно гены следует исследовать

для диагностики тромбофилий при привычном невынашивании. Однако чем больше выявляется мутаций у обследуемой пациентки, тем выше риск развития осложненной беременности [9].

ИМТ и предрасположенность к невынашиванию

Заслуживают интерес работы, связывающие высокий риск самопроизвольного выкидыша в программе ЭКО и ПЭ с величиной ИМТ. Интересно, что между избыточной массой тела и гиперкоагуляцией также выявлена взаимосвязь [9, 13]. Доказанным фактом является утверждение, что метаболические нарушения могут приводить к патологическим отклонениям в системе гемостаза и способствовать проблемному течению беременности на любом сроке. Так, у женщин, имеющих ИМТ между 25 и 35, частота клинических выкидышей более чем в два раза выше по сравнению с пациентками с нормальной массой тела. Высокий ИМТ сопряжен с гиперинсулинемией, что само по себе является независимым фактором риска самопроизвольного выкидыша как при естественном зачатии, так и после лечения методами ВРТ. Механизм невынашивания связан со снижением в эндометрии экспрессии факторов, которые принимают непосредственное участие в имплантации. Еще одним фактором, способным усугублять дисфункцию эндометрия, является дисбаланс стероидных гормонов и цитокинов; он также связан с высоким ИМТ. Гормон лептин, вырабатываемый жировой тканью, принимает участие в регуляции ангиогенеза и секреторной трансформации эндометрия, а следовательно, влияет на имплантацию. Постоянный высокий уровень лептина, наблюдаемый при ожирении, может усугублять инсулинорезистентность и способствовать нарушению инвазии трофобласта. Landres и соавт. (2010), проанализировав кариотип абортусов после самопроизвольных выкидышей в первом триместре, выявили увеличение количества эмбрионов с анеуплоидией у женщин, ИМТ которых превышал 25 по сравнению с женщинами того же возраста с нормальным ИМТ [16–21].

Мужской фактор

При рассмотрении проблемы невынашивания после ЭКО и ПЭ не следует упускать из вида мужской фактор. У 42% мужей женщин с привычным невынашиванием выявляются нарушения сперматогенеза: олигоспермия, полиспермия, тератоспермия, лейкоцитоспермия, снижение белков фертильности. Клинически диагностируются хронический простатит, уретрит, имеют место эпизоды перенесенных в анамнезе инфекций, передающихся половым путем. Все это способствует снижению фертильности спермы [10]. Следовательно, невынашивание нужно рассматривать как общую проблему супругов и привлекать к диагностике и лечению данной патологии врачей-андрологов.

Имплантация как основа успешной беременности

Ключевым патогенетическим моментом неудач ЭКО и очень ранних репродуктивных потерь вне зависимости от провоцирующих факторов является отсутствие или неполноценная имплантация. После того как эмбрион после переноса попадает в полость матки, наступает важнейший этап — инвазия бластоцисты и децидуальная трансформация эндометрия (первый критический период беременности). Децидуализация эндометрия совпадает во времени с «окном имплантации» и является прогестеронзависимым процессом [5]. Прогестерон контролирует выработку цитокинов естественными киллерами, проявляя, таким образом, свой иммуномодулирующий эффект (King et al., 1999; Emmer, Steegers, Johnson et al., 1999). Гистологами были описаны особенности децидуализации в зависимости от причины невынашивания. Так, имеются данные, что при гипопрогестеронемии отмечается отставание цитотрофобластической инвазии на 2–3 нед и резкое снижение уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). При этом пациентки, у которых был осуществлен забор фолликулярной жидкости в ходе трансвагинальной пункции, составляют группу риска по гипопрогестеронемии и недостаточности желтого тела

в силу нарушения физиологии овуляции. При воспалительных и гормональных изменениях функциональная неполноценность эндометрия выражена значительно в сравнении с изолированной гипопрогестеронемией. Цитотрофобластическая инвазия снижается или вовсе останавливается, так и не достигнув гемохориального типа, уровень ХГЧ также резко снижается. Если же причина в аутоиммунных или генетических нарушениях, децидуализация эндометрия, как правило, происходит адекватно на фоне незначительного снижения уровня ХГЧ крови. Иммуные нарушения сопровождаются гиперпродукцией и гиперактивностью децидуальных естественных киллерных клеток, оказывающих цитотоксическое действие на клетки трофобласта [7, 8]. Причиной, связанной непосредственно с ЭКО, может быть сдвиг «окна имплантации» и нарушение рецептивности эндометрия (так называемая преждевременная лютеинизация). Повышение прогестерона до введения триггера овуляции способствует преждевременной секреторной трансформации эндометрия, десинхронизации дифференцировки эндометрия и эмбриогенеза, что снижает частоту наступления беременности в протоколах с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов. Существует мнение, что более высокая курсовая доза гонадотропинов, используемая при стимуляции супероуляции, отрицательно влияет на состояние эндометрия. Неадекватный ответ пациенток на гормональную стимуляцию может выражаться ускоренным созреванием и гибелью децидуальных клеток. Гистологически при неразвивающейся беременности, в том числе после ЭКО, имеют место выраженные регрессивные изменения децидуальной оболочки, которые проявляются в виде нарушения межклеточных взаимодействий, осуществляемых через эффекторные молекулы, факторы роста и цитокины. Профилактикой данного ятрогенного осложнения является подбор адекватной дозы препаратов для стимуляции супероуляции, а в случае, если наблюдается преждевременная лютеинизация, — отмена переноса и витрификация полученных эмбрионов [6]. Рассматривая процесс взаимодействия эмбриона и эндометрия, представляют интерес проведенные в 2013 году исследования, в ходе которых была выявлена способность эндометрия «распознавать» качество переносимых в матку эмбрионов [23]. В присутствии эмбриона плохого качества запускается каскад цитокиновых реакций, беременность не наступает. Когда же эндометрий контактирует с эмбрионом высокого качества, включается миграционный ответ и механизмы, направленные на имплантацию. При привычном невынашивании селективные функции нарушаются, эндометрий не распознает качество эмбрионов.

Меры по сохранению беременности после ЭКО и ПЭ и профилактике эмбриоплацентарной недостаточности

В отделении вспомогательных репродуктивных технологий МОПЦ частота преждевременного прерывания беременности (самопроизвольный аборт, неразвивающаяся или биохимическая беременность) в 2013-2014 гг. составила 22,9% от всех клинических беременностей. При этом в 99% всех исследуемых нами случаев остановка развития беременности произошла до 9 нед гестации включительно, а треть всех неразвивающихся беременностей составили биохимические случаи регистрации беременности, когда плодное яйцо в матке не было визуализировано при плановом дообследовании. Как причина невынашивания тромбофилии выявлены у 82,86% обследуемых, хронический эндометрит — у 28,5%, мужской фактор — у 80%, иммунные нарушения (совместимость по системе антигенов тканевой совместимости, иммунизация к ХГЧ) — у 11,4%. Избыточная масса тела была у 66% пациенток с неразвивающейся беременностью (ИМТ превышал 25), а каждая третья пациентка страдала ожирением. В соответствии с имеющимися литературными данными и опытом нашего отделения у пациенток с неудачей первой попытки ЭКО в виде замершей беременности были проведены комплексные лечебные мероприятия в зависимости от ведущего патогенетического фактора. Группа таких пациенток составила 35 человек.

Назначение препаратов прогестерона являлось ключевым моментом посттрансферного периода в программе ЭКО и ПЭ у всех пациенток, независимо от причины бесплодия. Использовался микронизированный прогестерон растительного происхождения в дозе 600 мг с предпочтительным вагинальным введением. Данный метод обеспечивает высокую биодоступность, быстрый подъем уровня прогестерона в крови с сохранением высоких концентраций в течение 24 ч. Длительность поддержки определялась индивидуально в зависимости от динамики гормонального статуса и обычно продолжалась до 16-20 нед гестации.

При планировании последующих попыток ЭКО и ПЭ у всех пациенток с тромбофилиями за месяц до начала протокола стимуляции супероуляции нами были применены профилактические меры, согласованные с гематологами, такие как назначение эластической и градуированной компрессии венозного кровотока с помощью компрессионных чулок; при наличии гипер-агрегационного синдрома — ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг 1 раз в сутки, сулодексид 250-500 ЛЕ/сут, дипиридазол 75 мг/сут, при наличии тромбинемии — низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе 0,3-0,4 мл/сут под контролем коагулограммы. Все пациентки получали фолиевую кислоту в дозировке не менее 400 мкг/сут. А носительницы мутаций гена MTHFR и гипергомоцистеинемии — от 800 мкг до 4 мг в сутки. Кроме того, необходимыми компонентами лечения таких пациенток являлись комплексные препараты витаминов группы В и полиненасыщенные жирные кислоты.

Проведенное нами комплексное обследование пациенток с ранними эмбриологическими потерями и нарушениями в системе гемостаза, манифестирующими непосредственно в программе, показало, что большинство нарушений сопряжено с наследственной тромбофилией. У 12% пациенток при дополнительном обследовании были выявлены различные, в том числе стертые формы антифосфолипидного синдрома. Подготовка данных пациенток включала проведение антиагрегантной и антикоагулянтной терапии под контролем коагулограммы. Следует отметить, что у 20% исследуемых пациенток АФС сочетался с наследственными формами тромбофилии.

На этапе предгравидарной подготовки пациенток, анамнез которых был отягощен инфекционно-воспалительными заболеваниями, перед программой ЭКО и ПЭ в комплекс лечебных мероприятий входили этиотропная и/или противовирусная терапия, иммуномодулирующая терапия, метаболическая терапия, эфферентные методы лечения, физиотерапия, фазовая гормонотерапия. В посттрансферном периоде применялись препараты микронизированного прогестерона вагинально с учетом гипопрогестеронемии. В отдельных случаях в связи с тем, что на самых ранних сроках гестации ХГЧ претовращает регрессию желтого тела, тем самым поддерживая продукцию эндогенного прогестерона, назначался ХГЧ в виде внутримышечных инъекций 1000-1500 МЕ/ампула по схеме на 1-й, 2-й, 5-й, 9-й день переноса эмбрионов. У пациенток, составляющих группу риска или с уже имеющимися клиническими проявлениями синдрома гиперстимуляции яичников, препараты ХГЧ не применялись, так как это могло привести к утяжелению течения синдрома гиперстимуляции яичников и развитию осложнений.

Половые партнеры пациенток при выявлении инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполового тракта, эндокринных, иммунных и других нарушений были консультированы врачом-андрологом. В зависимости от вида нарушений была проведена коррекция: антибактериальная, противовоспалительная терапия, коррекция эндокринных нарушений, стимуляция сперматогенеза на фоне витамин- и антиоксидантной терапии.

Для коррекции иммунных нарушений имплантации в случае несовместимости супругов по системе тканевой гистосовместимости (более трех-пяти совпадений антигенов 2 класса) проводилась терапия отцовскими лимфоцитами до 12 нед беременности либо иммунотерапия осуществлялась иммуноглобулином человеческого нормальным в виде внутривенных инфузий по 25 мл 1 раз в 3 дня — за 6, за 3 и в день проведения ПЭ (на сегодняшний день существуют различные схемы применения препаратов иммуноглобулина).

У 14,3% пациенток иммунные нарушения выявлялись в виде аутоиммунизации к ХГЧ, что могло способствовать дефектам имплантации или повреждению желточного мешка. В случае развития активного аутоиммунного процесса пациентки получали глюкокортикоиды (метилпреднизолон, дексаметазон) и антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины, ацетилсалициловую кислоту) до и непосредственно в программе ЭКО. На этапе подготовки к протоколу также применялся дискретный (центрифужный) плазмаферез. Целесообразность такой терапии решалась совместно с гематологом.

Группе пациенток с метаболическими нарушениями и/или ожирением дополнительно разъяснялась необходимость коррекции массы тела на 5-10% с помощью сбалансированной гипокалорийной диеты (до 2000 ккал/сут), богатой «естественными» антиоксидантами, а также рекомендовалось повышение физической активности на этапе подготовки к программе. По показаниям при наличии инсулинорезистентности применялся метформин в суточной дозе от 500 до 2000 мг, терапия проводилась длительно, в течение 1-12 мес до ПЭ.

После завершения комплексных профилактических и лечебных мероприятий были проанализированы результаты повторных попыток ЭКО и ПЭ у пациенток с неразвивающимися беременностями. В результате повторных попыток 88,57% вновь забеременевших пациенток смогли преодолеть эмбрионический барьер, что подтверждает эффективность такого подхода. Полученные данные подчеркивают исключительную важность и необходимость прилагать все усилия в программах ЭКО и на этапах подготовки к ним для обеспечения полноценной имплантации в посттрансферном периоде.

Выводы

Таким образом, неразвивающиеся беременности после ЭКО и ПЭ являются мультифакторной патологией, имеющей общие патогенетические механизмы с аналогичной патологией в общей популяции. Однако проблема, с которой сталкиваются репродуктологи при проведении программ ЭКО, является более сложной, так как пациентки, нуждающиеся в лечении, имеют заведомо более отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, что требует не только активного воздействия на репродуктивную систему пациенток, но и применения комплексных профилактических превентивных мер. Динамический контроль ранних сроков беременности во время ЭКО и ПЭ открывает новые возможности для их изучения и позволяет проводить профилактику патологии беременности до развития клинической картины прерывания. Детальное изучение причин нарушения беременности с привлечением специалистов смежных специальностей (эмбриологов, андрологов, гематологов), тщательный и индивидуальный подход к профилактике данной патологии являются залогом высокого качества лечения бесплодия с помощью высоких репродуктивных технологий. Полученные нами данные являются предварительными, исследования в этом направлении продолжаются.

Литература

- Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии, 2006. — С. 119-120.
- Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Леонченко В.В. Причины прерывания беременности после ЭКО и ИКСИ в первом триместре: анализ клинических и цитогенетических данных // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — № 4. — Т. 57. — С. 73-75.
- Чиряева О.Г., Петрова Л.И., Садик Н.А. и др. Цитогенетический анализ хориона при неразвивающейся беременности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — № 1. — Т. 56. — С. 35-45.
- Блинцкая С.Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности: дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — С. 14.
- Сидорова И.С., Макаров И.О. Течение и ведение беременности по триместрам, 2009. — С. 20-24.
- Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Дуринян Э.Р. Преждевременная лютеинизация в программах вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с аналогами гонадотропин-рилизинг гормона // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 8-2. — С. 26.
- Бакотина И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — С. 26.
- Давнян Е.Л. Неразвивающаяся беременность I триместра: патогенез и профилактика. — М., 2006. — С. 13.
- Макария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. — МИА, 2006. — С. 172-175.
- Рудакова Е.Б., Есипович Т.В. Оптимизация беременности после ЭКО и ПЭ, осложненной угрозой прерывания. <http://repromed.kz/pregnancycontrol/39-optimizaciya-taktiki-vedeniya-beremennosti-posle-eko-i-pe-oslozhnennoy-ugrozoy-preryvaniya.html>.
- Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. — М., 2013. — С. 20-21.
- Рудакова Е.Б., Бесман И.В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности // Лечащий врач. — 2010. — № 3. — С. 46-48.
- Соколов Е.И., Манухин И.Б., Мочалов А.А., Невзоров О.Б. Нарушения в системе гемостаза у беременных с метаболическим синдромом // Лечащий врач. — 2011. — № 3. — С. 43-47.
- Сидорова И.С., Унян А.Л. Первый триместр беременности и роль витаминно-минеральных комплексов // РМЖ. — 2011. — № 20. — С. 1223-1227.
- Mlyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J Thromb Haemost 2006; 4 (2): 295-306.
- Gleicher N., Ryan E., Weghofer A., Blanco-Mejia S., Barad D.H. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study // Reproductive Biology and Endocrinology. 2009; 7: 108.
- Rittenberg V., Sobaleva S., Ahmad A., Oteng-Ntim E., Bolton V., Khalaf Y., Braude P., El-Toukhy T. Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer // Human Reproduction. 2011. Vol. 26. № 10. P. 2642-2650.
- Tian L., Shen H., Lu Q., Norman R.J., Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment // J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1430-1433.
- Craig L.B., Ke R.W., Kutteh W.H. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss // Fertil Steril. 2002; 78: 487-490.
- Kawamura K., Sato N., Fukuda J., Kodama H., Kumagai J., Tanikawa H., Murata M., Tanaka T. The role of leptin during the development of mouse preimplantation embryos // Mol Cell Endocrinol. 2003; 202: 185-189.
- Landres I.V., Milki A.A., Lathi R.B. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight // Hum Reprod. 2010; 25: 1123-1126.
- Mitchell M., Armstrong D.T., Robker R.L., Norman R.J. Adipokines: implications for female fertility and obesity // Reproduction. 2005; 130: 583-559.
- Macklon et al., ESHRE, 2013. Oral 098.