

REPRODUCTIVE
MEDICINE

scientific
and practical
journal

РЕПРОДУКТИВНАЯ
МЕДИЦИНА

научно-
практический
журнал



■ **Perinatal consequences of COVID-19 (SARS-CoV-2): A literature review (part I)**
I.A. Zhabchenko, N.V. Gerevich, Yu. A. Kravtsova,
O.R. Sudmak, T.M. Kovalenko, O.M. Bondarenko,
I.S. Lishchenko

Перинатальные последствия COVID-19 (SARS-CoV-2): обзор литературы (часть I)
И.А. Жабченко, Н.В. Геревич, Ю.А. Кравцова, О.Р. Сюдмак, Т.Н. Коваленко, Е.Н. Бондаренко, И.С. Лищенко

■ **IVFs. ICSI in cycles excluding the male factor infertility: Experience of the Institute of Reproductive Medicine**
T.M. Jussubaliyeva, K.A. Bekzatova, S.I. Tevkin,
L.G. Baimurzayeva, M.S. Shishimorova

ЭКО vs. ИКСИ в циклах, исключая мужской фактор: опыт Института Репродуктивной Медицины
Т.М. Джусубалиева, К.А. Бекзатова, С.И.Тевкин,
Л.Г. Баймурзаева, М.С.Шишиморова

■ **IVF treatment of infertility in men with overweight and obesity**
I.A. Korneyev

Лечение по поводу бесплодия с применением ВРТ у мужчин с избыточным весом и ожирением
И.А. Корнеев

ISSN 2303-9949

1 (50) 2022



РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины

Главный редактор

В.Н. Локшин, академик НАН РК, профессор

**Заместители
главного редактора**

Т.К. Кудайбергенов, профессор, А.И. Избасаров, профессор

Редакционная коллегия

М.К. Алчинбаев, Г.У. Асымбекова, С.Б. Байкошкарова, А. А. Байназарова, Г. Б. Бапаева, Р.К. Валиев, А.М. Дощанова, И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова, Д.Р. Кайдарова, Ш.К. Карибаева, Л.С. Каюпова, М.В. Киселева (Россия), А.И. Коркан, В.С. Корсак (Россия), Н.М. Мамедалиева, Д.Д. Мирзахметова, Т.С. Нургожин, Г.К. Омарова, Г.С. Святова, А.Е. Тажиева, Т.Ф. Тагарчук (Украина), Т.М. Укыбасова, Б.В. Шалекенов, М.С. Шишиморова, О.В. Шурыгина (Россия)

Ответственный секретарь

А. Рыбина

Редакционный совет

А.А. Ахметова (Казахстан), М.Б. Аншина (Россия), Dirnfeld M. (Израиль), М.Т. Джусубалиева (Казахстан), Е.Т. Длимбетов (Казахстан), А. Ellenbogen (Израиль), В.М. Здановский (Россия), В.Д. Зукин (Украина), Е.А. Калинина (Россия), Н.А. Каюпова (Казахстан), Р.С. Кузденбаева (Казахстан), В. Lunenfeld (Израиль), И.О. Маринкин (Россия), Т.А. Назаренко (Россия), А.И. Никитин (Россия), В.Е. Полумисков (Казахстан), А.А. Попов (Россия), В.Е. Радзинский (Россия), Е.Б. Рудакова (Россия), D. Feldberg (Израиль), R. Fgydman (Франция), А. Хомасуридзе (Грузия), М.А. Шахова (Россия), С.В. Штыров (Россия), А.М. Юзько (Украина).

Учредитель

Общественное объединение “Независимая ассоциация репродуктивной медицины”.
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, 99

Издатель / редакция

ТОО “МедМедиа Казахстан”, г. Алматы, пр. Абая, 151,
БЦ “Алатау” оф. 1201
тел.: +7 (727) 350 99 88
e-mail: repromed@medmedia.kz
Электронная версия журнала доступна на сайте www.repromed.kz

Выпускающий редактор Т. Васильева
Дизайнер А. Кажмуратов



Издается с 2009 г.

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и культуры РК

Свидетельство о регистрации № 10329-Ж от 24.08.2009 г.

Периодичность - 4 раза в год

Территория распространения – Республика Казахстан

Тираж - 500 экз. Заказ № 571

Подписаться на журнал можно в любом отделении АО «Казпочта».

Подписной индекс периодического издания — 76063

Отпечатано в типографии ТОО «Print House Gerona»,

г. Алматы, ул. Сапиева, 30/8, офис 124, тел.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

Редакция не обязательно разделяет мнение авторов публикаций. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели. Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу незарегистрированных, неразрешенных к применению МЗ РК лекарственных средств и предметов медицинского назначения. При перепечатке материалов ссылка на журнал «Репродуктивная медицина» обязательна.

1 (50) 2022



РЕПРОДУКТИВТИ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины

**Бас редактор****В.Н. Локшин, ҚР ҰҒА академигі, профессор****Бас редактордың
орынбасарлары****Т.К. Кудайбергенов, профессор, А.И. Избасаров, профессор****Редакциялық аққа**

М.К. Алчинбаев, Г.У. Асымбекова, С.Б. Байқошқарова, А. А. Байназарова, Г. Б. Бапаева, Р.К. Валиев, А.М. Дошанова, И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова, Д.Р. Кайдарова, Ш.К. Қарибаева, Л.С. Қаюпова, М.В. Киселева (Ресей), А.И. Коркан, В.С. Корсак (Ресей), Н.М. Мамедалиева, Д.Д. Мирзахметова, Т.С. Нургожин, Г.К. Омарова, Г.С. Святова, А.Е. Тәжиева, Т.Ф. Татарчук (Украина), Т.М. Укыбасова, Б.В. Шалекенов, М.С. Шишиморова, О.В. Шурыгина (Ресей)

Жауапты хатшы

А. Рыбина

Редакциялық кеңес

А. А. Ахметова (Қазақстан), М.Б. Аншина (Ресей), М. Dirnfeld (Израиль), М.Т. Джусубалиева (Қазақстан), Е.Т. Длимбетов (Қазақстан), А. Ellenbogen (Израиль), В.М. Здановский (Ресей), В.Д. Зукин (Украина), Е.А. Калинина (Ресей), Н.А. Қаюпова (Қазақстан), Р.С. Кузденбаева (Қазақстан), В. Lunenfeld (Израиль), И.О. Маринкин (Ресей), Т.А. Назаренко (Ресей), А.И. Никитин (Ресей), В.Е. Полумисков (Қазақстан), А.А. Попов (Ресей), В.Е. Радзинский (Ресей), Е.Б. Рудакова (Ресей), D. Feldberg (Израиль), R. Frydman (Франция), А. Хомасуридзе (Грузия), М.А. Шахова (Ресей), С.В. Штыров (Ресей), А.М. Юзько (Украина).

Құрылтайшы

“Тауелсіздік репродуктивтік медицина қауымдастығы” қоғамдық бірлестігі.
Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, Төле би көшесі, 99

Баспашы/редакция

“МедМедиа Қазақстан” ЖШС, Алматы қаласы, Абай даңғылы, 151,
“Алатау” БО, 1201-кеңсе
тел.: +7 (727) 350 99 88
e-mail: repromed@medmedia.kz



Журналдың электрондық нұсқасы www.repromed.kz сайтында қолжетімді

Шығарушы редактор Т. Васильева
Дизайнер А. Кажмуратов

2009 ж. бастап шығарылады.
Журнал ҚР Ақпарат және мәдениет министрлігінде тіркелген
Тіркеу туралы 2009 ж. 24.08 № 10329-Ж күәлік
Мерзімділігі – жылына 4 рет
Таралу аумағы – Қазақстан Республикасы
Таралымы – 500 дана. Тапсырыс № 571

Журналға «Қазпочта» АҚ кез келген бөлімшесінде жазылуға болады.

Мерзімді басылымның жазылу индексі — 76063

«Print House Gerona» ЖШС, типографиясында басып шығарылды
Алматы қаласы, Сәтпаев көшесі, 30/8, 124-кеңсе, тел.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

Редакция жарияланым авторларының пікірімен міндетті түрде бөліспейді. Жарнаманың мазмұнына жарнама берушілер жауапты. Жарнама берушілер тіркелмеген, ҚР ДСМ қолдануға рұқсат етпеген дәрілік заттар мен медициналық мақсаттағы бұйымдардың жарнамасы үшін жауапкершілік туралы ескерілді. Материалдарды қайта басып шығару кезінде «Репродуктивная медицина» журналына сілтеме жасау міндетті.



REPRODUCTIVE MEDICINE

Scientific and practical journal
Kazakhstan Reproductive Medicine Association



Editor-in-Chief

V.N. Lockshin, Academician of NAS RK, Professor

Deputy Chief Editors

T.K. Kudaibergenov, Professor, A.I. Izbasarov, Professor

Editorial Team

M.K. Alchinbaev, G.U. Asymbekova, S.B. Baikoshkarova, A.A. Bainazarova, G.B. Bapaeva, A.M. Doschanova, L.S. Kayupova, S.Sh. Isenova, D.R. Kaidarova, Sh.K. Karibaeva, L.S. Kayupova, M.V. Kiseleva (Russia), A.I. Korkan, V.S. Korsak (Russia), N.M. Mamedalieva, D. D. Myrzakhmetova, T.S. Nurgozhin, G.K. Omarova, B.V. Shalekenov, M.S. Shishimorova, O. V. Shurygina (Russia), G.S. Svyatova, T.F. Tatarchuk (Ukraine), A.E. Tazhieva, T.M. Ukybasova, R.K. Valiev, I.A. Zhabchenko (Ukraine)

Executive Secretary

A. Rybina

Editorial Council

A.A. Akhmetova (Kazakhstan), M.B. Anshina (Russia), E.T. Dlimbetov (Kazakhstan), M. Dimfeld (Israel), T.M. Dzhusubalieva (Kazakhstan), A. Ellenbogen (Israel), D. Feldberg (Israel), R. Frydman (France), E. A. Kalinina (Russia), N. A. Kayupova (Kazakhstan), A. Khomasuridze (Georgia), R.S. Kuzdenbayeva (Kazakhstan), B. Lunenfeld (Israel), I.O. Marinkin (Russia), T.A. Nazarenko (Russia), A.I. Nikitin (Russia), V.E. Polumiskov (Kazakhstan), A.A. Popov (Russia), V.E. Radzinsky (Russia), E.B. Rudakova (Russia), M.A. Shakhova (Russia), S.V. Shtyrov (Russia), A.M. Yuzko (Ukraine), V.M. Zdanovsky (Russia), V.D. Zukin (Ukraine)

Founder

Public Association "Independent Association of Reproductive Medicine".
Tole bi St. 99, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Publisher / editorial office

MedMedia Kazakhstan LLP, The Republic of Kazakhstan,
Almaty, ave. Abai, 151, office. 1201
tel.: +7 (727) 350 99 88
e-mail: repromed@medmedia.kz



Electronic version of the magazine on sites: www.repromed.kz

Executive editor T. Vasilieva
Designer A. Kazhmuratov

Published since 2009.
Magazine registered with Ministry of Information and Culture of Kazakhstan
Certificate of registration No. 10329-Zh dated 24.08.2009
Frequency – 4 times a year
Territory of distribution – the Republic of Kazakhstan
Circulation – 500 copies. Order No.571

You can subscribe to the magazine in any branch of Kazpost JSC.

Subscription index of the periodical - 76063

Printed at Print House Gerona, LLP
Almaty, 30/8 Satpaeva St., office 124, tel.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

The editors do not always share the opinion of the authors of publications. Advertisers are responsible for the content of advertising. Advertisers are warned of liability for advertising unregistered, unauthorized to use the Ministry of Health of Kazakhstan medicines and medical supplies. When reprinting materials, a link to the journal Reproductive Medicine is mandatory.

Content

From the editor-in-chief

Public health

Perinatal consequences of COVID-19 (SARS-CoV-2):

A literature review (part I)

I.A. Zhabchenko, N.V. Gerevich, Yu. A. Kravtsova, O.R. Sudmak, T.M. Kovalenko, O.M. Bondarenko, I.S. Lishchenko

Health status of children born after assisted reproductive technologies

S. Ilmuratova, L. Manzhuova, V. Lokshin

Assisted reproductive technology

Ivf vs. Icsi in cycles excluding the male factor infertility. Experience of the institute of reproductive medicine.

T.M. Jussubaliyeva, K.A. Bekzatova, S.I. Tevkin, L.G. Baimurzaeva, M.S. Shishimorova

Female health

Assessment of reproductive function of women after surgical hemostasis

G.N. Balmagambetova, A.S. Aimagambetova, A.N. Trimova, A.G. Pak, V.V. Ivanova

Comparison of the effectiveness and obstetric outcomes of various methods of preparing the endometrium for frozen embryo transfer in the natural cycles and against the hormone replacement cycles

V.A. Savina, E.V. Isakova, Y.A. Samoilovich, V.S. Korsak

The role of the vaginal microbiota in women's reproductive health: A literature review (Part 1)

I.V. Bakhareva

Содержание

От главного редактора

Общественное здравоохранение

Перинатальные последствия COVID-19 (SARS-CoV-2):

обзор литературы (часть I)

И.А. Жабченко, Н.В. Геревич, Ю.А. Кравцова, О.Р. Сюдмак, Т.Н. Коваленко, Е.Н. Бондаренко, И.С. Лищенко

Особенности состояния здоровья детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

С.Х. Ильмуратова, Л.Н. Манжуова, В.Н. Локишин

Вспомогательные репродуктивные технологии

ЭКО VS. ИКСИ в циклах, исключаящих мужской фактор: опыт Института Репродуктивной Медицины

Т.М. Джусубалиева, К.А. Бекзатова, С.И.Тевкин, Л.Г. Баймурзаева, М.С.Шишиморова

Женское здоровье

Оценка состояния репродуктивной функции женщин, перенесших хирургический гемостаз

Г.Н. Балмагамбетова, А.С. Аймагамбетова, А.Н. Тримова, А.Г. Пак, В.В. Иванова

Сравнение эффективности и акушерских исходов различных методов подготовки эндометрия к переносу замороженных эмбрионов в естественном цикле и на фоне заместительной гормональной терапии

В.А. Савина, Э.В. Исакова, Я.А. Самойлович, В.С. Корсак

Роль вагинальной микробиоты в сохранении женского репродуктивного здоровья: обзор литературы (часть 1)

И.В. Бахарева

Мазмұны

Бас редактордан

6

Қоғамдық денсаулық сақтау

COVID-19 (SARS-CoV-2) перинаталдық салдары:

әдебиетке шолу (I бөлім)

И.А. Жабченко, Н.В. Геревич, Ю.А. Кравцова, О.Р. Сюдмак, Т.Н. Коваленко, Е.Н. Бондаренко, И.С. Лищенко

7

Особенности состояния здоровья детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

С.Х. Ильмуратова, Л.Н. Манжуова, В.Н. Локишин

Көмекші репродуктивті технологиялар

Ерлер факторысыз циклдардағы экү vs. Икси. Репродуктивтік медицина институтының тәжірибесі.

Т.М. Джусубалиева, К.А. Бекзатова, С.И.Тевкин, Л.Г. Баймурзаева, М.С.Шишиморова

23

Әйелдер денсаулығы

Хирургиялық гемостаздан өткен әйелдердің репродуктивті қызметін бағалау

Г.Н. Балмагамбетова, А.С. Аймагамбетова, А.Н. Тримова, А.Г. Пак, В.В. Иванова

36

Эндометрийді жібітілген эмбриондарды көшіру бағдарламасына дайындаудың түрлі әдістерінің тиімділігі мен акушерлік нәтижелерін салыстыру: табиғи циклде және алмастырушы гормондық терапия аясында

В.А. Савина, Э.В. Исакова, Я.А. Самойлович, В.С. Корсак

44

Қынаптық микробиотаның әйел репродуктивті денсаулығын сақтаудағы рөлі: әдебиетке шолу (1-бөлім)

И.В. Бахарева

52

Endometrial disorders and infertility: A literature review <i>E.V. Vartanyan, E.A. Devyatova, K.A. Tsaturova, I.M. Deviatov</i>	Эндометриопатии и бесплодие: Обзор литературы <i>Э.В. Вартамян, Е.А. Девятова, К.А. Цатурова, И.М. Девятков</i>	Эндометриопатия және бедеулік: Әдебиетке шолу <i>Э.В. Вартамян, Е.А. Девятова, К.А. Цатурова, И.М. Девятков</i>	60
<i>Pathology of pregnancy</i> High-risk congenital thrombophilia and genetic folate cycle disorders in pregnant women with a history of infertility <i>L.E. Tumanova, E.V. Kolomiets</i>	<i>Патология беременности</i> Врожденные тромбофилии высокого риска и генетические нарушения фолатного цикла у беременных с бесплодием в анамнезе <i>Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец</i>	<i>Жүктілік патологиясы</i> Анамнезінде бедеулігі бар жүкті әйелдердегі қауіп жоғары туа біткен тромбофилиялар және генетикалық фолаттық цикл бұзылыстары <i>Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец</i>	68
Teenage pregnancy as a factor of perinatal complications <i>A.K. Ayazbekov, R.G. Nurkhasimova, A.B. Ayazbekova, A.M. Kurmanova</i>	Ювенильная беременность как фактор перинатальных осложнений <i>А.К. Аязбеков, Р.Г. Нурхасимова, А.Б. Аязбекова, А.М. Курманова</i>	Кәмелетке толмағандардың жүктілігі перинаталды асқынулардың факторы ретінде <i>А.К. Аязбеков, Р.Г. Нурхасимова, А.Б. Аязбекова, А.М. Курманова</i>	77
<i>Andrology</i> IVF treatment of infertility in men with overweight and obesity <i>I.A. Korneyev</i>	<i>Андрология</i> Лечение по поводу бесплодия с применением ВРТ у мужчин с избыточным весом и ожирением <i>И.А. Корнеев</i>	<i>Андрология</i> Артық салмағы мен семіздігі бар ерлерде ҚРТ қолдана отырып бедеулікті емдеу <i>И.А. Корнеев</i>	85

От Главного редактора



Локшин Вячеслав Нотанович
редактор, президент
Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины

Уважаемые коллеги,

Очередной номер журнала «Репродуктивная медицина» открывает новый период в развитии нашего издания. Журнал полностью стал соответствовать требованиям МОН РК для научных журналов, рекомендованных для публикации материалов диссертаций и научных исследований в рамках проектов ННС. Двойное слепое рецензирование каждой статьи, электронная подача материалов, привлечение к процессу рецензирования ведущих международных экспертов стали реальностью уже в прошлом году. Журнал готов для экспертизы международных систем SCOPUS и других.

В 2021 г. клиники ВРТ успешно завершили предложенную президентом Казахстана программу «Аңсаган сәби», провели 7000 квотных программ ЭКО. Первые результаты обнадеживают и позволяют предположить, что до конца года мы станем свидетелями рождения почти 2500 детей. Нами совместно с МЗ РК начата реализация дорожной карты развития ВРТ, включающей принятие ряда нормативных документов, регламентирующих работу клиник ВРТ и специалистов, работающих в области репродуктивной медицины. Ведется работа над проспективным регистром ВРТ, регистром доноров половых клеток, с учетом новых возможностей будут пересмотрены протоколы стимуляции овуляции, программ с донорскими ооцитами, суррогатного материнства.

Мы активно продолжаем проведение онлайн-конференций и вебинаров. 8-9 апреля 2022 г. в Шымкенте пройдет IX региональный форум КАРМ с участием международных спикеров. Продолжаются активные контакты с коллегами, в том числе офлайн.

Радуется, что в портфеле журнала все больше работ иностранных коллег, а также практических врачей из нашей страны. Серьезного внимания заслуживают собственные исследования в области ВРТ, перинатологии и андрологии. Уверен, после официального признания журнала МОН РК число публикаций должно увеличиться за счет докторантов и исполнителей грантовых исследований.

От имени редакционной коллегии журнала я желаю Вам, дорогие наши авторы и читатели, крепкого здоровья, благополучия, новых творческих достижений.

*С уважением, профессор **В.Локиин**,
Академик НАН РК, главный редактор,
президент Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины,
главный репродуктолог МЗ РК*

УДК: 618.3+616-053.1+618.36:616.9-036.22-06

DOI: 10.37800/RM.1.2022.7-14

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 (SARS-COV-2): ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (ЧАСТЬ I)

И.А. Жабченко¹, Н.В. Геревич¹, Ю.А. Кравцова², О.Р. Сюдмак¹, Т.Н. Коваленко¹, Е.Н. Бондаренко¹, И.С. Лищенко¹¹ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, Украина;²ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Рубежное, Луганская область

Аннотация

Актуальность: Пандемия новой коронавирусной инфекции – COVID-19 (SARS-CoV-2) – остается глобальной проблемой здравоохранения. Несмотря на беспрецедентные усилия мирового сообщества, число случаев болезни превысило четверть миллиарда, свыше 5 миллионов человек скончались от этой болезни к концу 2021 года. Постоянное появление новых штаммов вируса требует тщательного изучения особенностей инфекционного процесса и возможных отличий течения болезни на фоне изучения патогенеза, диагностики, лечения и профилактики коронавирусной инфекции. Особенно тщательно следует изучать влияние инфекции на течение беременности, родов, послеродового периода. В контексте вышеизложенного, а также принимая во внимание отсутствие данных о возможном скором прекращении пандемии, исследование влияния COVID-19 (SARS-CoV-2) на здоровье беременной женщины является безусловно актуальным на сегодняшний день.

Цель исследования – анализ современных данных о влиянии COVID-19 (SARS-CoV-2) на течение беременности, родов, послеродового периода, а также исследований, посвященных изучению состояния так называемых «транзиторных органов, связанных с беременностью», в первую очередь в плаценте, для лучшего понимания ситуации и дальнейшего прогнозирования направлений и перспектив будущих исследований очерченных вопросов.

Методы: Для обзора был проведен поиск научной литературы за последние 2 года в PubMed по следующим ключевым словам: «COVID-19 (SARS-CoV-2)», «беременность и роды при COVID-19 (SARS-CoV-2)», «плацента при COVID-19 (SARS-CoV-2)».

Результаты: В статье представлены современные данные о влиянии COVID-19 (SARS-CoV-2) на течение беременности и родов, а также исследование плаценты у женщин с COVID-19. Рассмотрены мировые данные об особенностях течения беременности на фоне заболевания и в зависимости от триместра беременности, а также «рабочие теории» патогенеза акушерских осложнений инфекции во время беременности. Проведен обзор данных по реакции со стороны «внеплодовых транзиторных тканей и органов при беременности (плацента)».

Заключение: Необходима разработка единой национальной терминологии и классификации болезни COVID-19 и осложнений, связанных с ней, у беременных и новорожденных. Крайне необходимы дальнейшие исследования влияния COVID-19 на беременность. Отдельным направлением исследований должно стать изучение состояния здоровья, течение беременности и перинатальные последствия у вакцинированных женщин.

Ключевые слова: COVID-19 (SARS-CoV-2), беременность и роды при COVID-19 (SARS-CoV-2), плацента, внутриутробный плод, вертикальная трансмиссия COVID-19 (SARS-CoV-2).

Введение: Пандемия болезни COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала главной мировой проблемой в сфере здравоохранения уже через несколько недель после того, как первые случаи заболевания были зарегистрированы в г. Ухань в КНР [1]. Несмотря на беспрецедентные усилия мирового сообщества, число случаев болезни превысило четверть миллиарда, свыше 5 миллионов человек скончались от этой болезни к концу 2021 года. К тому же, имеет место огромный материальный ущерб [1,2]. Постоянное появление новых штаммов вируса требует продолжения тщательного изучения особенностей инфекционного процесса и возможных отличий течения болезни. Сейчас известен факт роста способности к инфицированию штаммов COVID-19 (SARS-CoV-2), доминирующих в 2021 году [3]. Одной из наиболее острых проблем, вызванных пандемией, является влияние болезни на репродуктивное здоровье населения, особенно на течение и результаты беременности [2,3]. Причин для беспокойства действительно много: так, обусловленные вирусной инфекцией поражения легких и до пандемии были одной из значимых причин материнской смертности, что обусловлено характерными для беременности изменениями: снижение окончательной функциональной емкости (объема) легких, подъем диафрагмы, отек слизистой респираторного тракта; изменения иммунологической системы.

Цель исследования – анализ современных данных о влиянии COVID-19 (SARS-CoV-2) на течение беременности, родов, послеродового периода, а также исследований, посвященных изучению состояния так называемых «транзиторных органов, связанных с беременностью», в первую очередь в плаценте, для лучшего понимания ситуации и дальнейшего прогнозирования направлений и перспектив будущих исследований очерченных вопросов.

Материалы и методы: Для обзора был проведен поиск научной литературы за последние 2 года в PubMed по следующим ключевым словам: «COVID-19 (SARS-CoV-2)», «беременность и роды при COVID-19 (SARS-CoV-2)», «плацента при COVID-19 (SARS-CoV-2)».

Результаты:

Влияние COVID-19 на течение беременности и родов

Необходимо особенно тщательно проводить мониторинг здоровья беременных во время пандемии коронавируса. В контексте потенциального влияния COVID-19 на беременность важно разработать эффективные медицинские вмешательства для беременных с COVID-19 и реконвалесцентов. Эти разработанные как для матери, так и для плода методики должны способствовать предотвращению неблагоприятных перинатальных последствий, проработанных в мире до появления штаммов «дельта» и «омикрон».

Согласно данным ВОЗ, симптомы болезни COVID-19, риск их развития, частота тяжелого течения болезни существенно не отличается у беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста [2,4]. Беременные женщины, похоже, не имеют повышенного риска тяжело-

го течения болезни. Пациенты чаще всего имеют легкие симптомы инфекции, включая лихорадку, кашель, усталость и нарушение дыхания; а у некоторых заболевание может протекать вообще бессимптомно [2,4-15]. В то же время, достаточно мощные исследования продемонстрировали, что хотя пандемия и не выявила более тяжелого течения болезни у беременных по сравнению с общей популяцией, все же, важность болезни именно у беременных обуславливает необходимость существенного напряжения работы акушерской службы из-за высокой вероятности драматично тяжелого и молниеносного течения [3]. В ретроспективном обзоре W. Liuc соавт. [16] проведено сравнение течения болезни у 59 пациенток, среди которых были как беременные, так и небеременные взрослые женщины. В этом обзоре не было выявлено существенной разницы между этими двумя группами по развитию клинических особенностей SARS-CoV-2.

H. Akhtar с соавт. проанализировали лечение 156 беременных с COVID-19 и 108 новорожденных от матерей из COVID-19 (из них 4 случая двойни и 10 случаев антенатальной гибели плода) [17]. Возраст женщин был от 22 до 42 лет. В 66 случаях родоразрешение проведено путем кесарева сечения, и только в 19 случаях путем вагинальных родов. Было зафиксировано 27 преждевременных родов. Остальные 71 беременная ещё не родили на момент проведения исследования. Большинство беременных получали назальную кислородную поддержку, у 11 беременных применено ИВЛ. Наиболее частыми клиническими проявлениями болезни у беременных были гипертермия (53%), кашель (32%), усталость/слабость/плохое самочувствие (13%), миалгия (11%), боль в горле (5%) и тахипноэ (8%). При госпитализации беременным проведено низкодозное КТ сканирование грудной клетки, в результате чего у большинства женщин диагностирована одно-,двусторонняя пневмония. Также у многих беременных обнаружена лимфопения. Наиболее частыми осложнениями беременности были дистресс плода (14%), преждевременный разрыв околоплодных оболочек (8%). В неонатальном периоде наиболее частыми проявлениями COVID-19 были нарушения дыхания (6%), желудочно-кишечные расстройства (4%) и гипертермия (3%).

По данным мета-обзора J. Allotey с соавт. [18], отличающегося от большинства других мета-обзоров низким риском ошибочных выводов, при COVID-19 частота преждевременных родов среди живорожденных составила 17% (95% RI 13%-21%), что ненамного выше, чем в популяции в целом(11%). Причем, когда авторы анализировали случаи преждевременных родов у беременных с COVID-19, частота предродового разрыва плодных оболочек и спонтанных родов у женщин составили лишь 5% и 6%, соответственно [19]. Это позволяет предположить, что более высокая частота преждевременных родов, зафиксированная во многих других мета-обзорах, может быть ятрогенного происхождения.

Согласно тому же обзору [18], частота кесарева сечения у беременных с COVID-19составляет 65% (95% RI 57%-73%), что гораздо выше, чем в общей популяции. Так, согласно предварительным исследованиям, частота кесарева сечения составила 28,8% в Восточной Азии и Тихоокеанском регионе, 32% в Северной Америке и 26,9% в Восточной Европе [20]. Это противоречит данным ВОЗ, согласно которым частота кесарева сечения выше 15% не ассоциируется со снижением материнской и перинатальной смертности.

В исследовании J. Allotey с соавт. [18], 25% новоро-

жденных после родов у беременных, болевших COVID-19, потребовалось пребывание в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОИТ), однако авторы не представили данные о частоте применения ИВЛ у новорожденных данной категории. В других мета-обзорах с более высоким риском недостоверности данных [21-23] частота необходимости ИВЛ у новорожденных от беременных с COVID-19 составила 0,4%-1,2%. Хотя ни в одном из исследований не приведены критерии (причины) перевода новорожденных данной категории в ОИТ, в некоторых из них сообщается, что значительная часть родильниц и новорожденных были изолированы на 14 суток, что может частично объяснять такой высокий процент новорожденных, находившихся в ОИТ.

В обзоре A. Khalil с соавт. [19], который сделан по результатам исследований 2567 беременных с COVID-19, 1,4% новорожденных имели SARS-CoV-2 положительный статус. Это является достаточно невысоким показателем, однако указывает на возможность внутриутробной и интранатальной вертикальной трансмиссии вируса. Присутствие среди анти-SARS-CoV-2 антител иммуноглобулинов класса IgG, а не класса IgM у новорожденных от иммуноположительных матерей свидетельствует скорее в пользу трансплацентарной трансмиссии антител, чем вертикальной внутриутробной передачи SARS-CoV-2, хотя наличие вируса SARS-CoV-2 было описано в таких различных тканях, как плацента, пупочный канатик, амниотическая жидкость, а также в ректальных и назофарингеальных соскобах у новорожденных [24]. Если мы учтем, что вероятность трансплацентарной трансмиссии патогенов увеличивается вместе с ростом гестационного срока, а положительная вирусемия наблюдается только у 1% взрослых пациентов с COVID-19, трансплацентарная трансмиссия вируса SARS-CoV-2 выглядит маловероятной [25]. Относительно возможности вертикальной трансмиссии во время родов важно отметить, что в доступной нам литературе отсутствуют данные о присутствии SARS-CoV-2 в образцах, полученных из влагалища у женщин с COVID-19.

Совершенно очевидно, что течение COVID-19, особенно во время беременности, может иметь определенные различия в зависимости от характеристик популяции, поэтому особый интерес вызывают результаты первых национальных исследований. Так, во Франции в ходе ретроспективного когортного национального исследования акушерских осложнений и заболеваемости беременных COVID-19 установлено, что среди беременных с COVID-19 чаще по сравнению с контролем встречаются: старший возраст (31,1±5,9 лет против 30,5±5,4, p<0,001), избыточный вес (0,7% против 0,3%, p<0,001), многоплодная беременность (0,7% против 0,4%, p<0,001), гипертензивные расстройства (0,9% против 0,3%, p<0,001). Первые роды встречались среди беременных с COVID-19 реже, чем в контроле(0,3% против 0,4%, p<0,03). Частота наступления беременности после лечения бесплодия с применением ВРТ у беременных с COVID-19 и в популяции в целом статистически не отличалась (p=0,28). Если сравнивать с группой неинфицированных беременных, беременные с COVID-19 имели гораздо более высокую частоту перевода в ОИТ(5,9% против 0,1%, p<0,001), материнской смертности (0,2% против 0,005%,p<0,001), преэклампсии/эклампсии (4,8% против 2,2%, p<0,001), гестационной гипертензии (2,3% против 1,3%, p< 0,03), послеродовых кровотечений (10, 0% против 5,7%, p< 0,001), преждевременных родов <37 недель гестации

(16,7% против 7,1%, $p < 0,001$), <32 недель гестации (2,2% против 0,8%, $p < 0,001$), <28 недель гестации (2,4% против 0,8%, $p < 0,001$), индуцированных преждевременных родов (5,4% против 1,4%, $p < 0,001$), спонтанных преждевременных родов (11, 3% против 5,7%, $p < 0,001$), дистресса плода (33,0% против 26,0%, $p < 0,001$) и кесарева сечения (33,0% против 20,2%, $p < 0,001$)[26]. Частота прерывания беременности до 22 недель гестации, мертворождений, гестационного диабета, placenta praevia и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты статистически не отличались между группами беременных с COVID-19 и без него. Количество случаев венозных тромбозов было недостаточным для проведения статистического анализа. Недостатком данного исследования является то, что возможные случаи бессимптомного течения COVID-19 могли не быть установлены и, следовательно, учтены.

Недавно опубликованный мета-анализ работ, включивший 28 исследований, изучавших риск развития преэклампсии у беременных с SARS-CoV-2 инфекцией, показал повышение риска преэклампсии как в целом, так и тяжелой преэклампсии, а также гемолиза как одного из признаков тяжёлого осложнения преэклампсии – HELLP-синдрома, наряду с повышенным уровнем печеночных ферментов и тромбоцитопенией, по сравнению с беременными без инфекции [27].

Исследование плаценты у беременных с COVID-19

Одно из наибольших среди доступных нам литературных источников исследований состояния плаценты проведено S. Moresi с соавт.[28]. В работе приведены результаты исследования 106 плацент от женщин с подтвержденной болезнью COVID-19. Основной особенностью данной группы в аспекте COVID-19 было то, что все они заболели незадолго до родов, течение инфекции было бессимптомным, легким или умеренным. Женщин разделили на 3 группы: - беременные с бессимптомным течением COVID-19 ($n=60$); беременные с симптомным течением COVID-19, но без пневмонии ($n=34$), беременные с симптомным течением COVID-19 и пневмонией ($n=12$). Подавляющее большинство женщин родили в сроке 37-40 недель, влажные роды составили 66%. Как уже отмечалось выше, ни у одной из беременных течение заболевания не было тяжелым, никто из них не был помещён в ОИТ, что объясняет отсутствие существенных материнских и перинатальных осложнений; все роженицы находились в удовлетворительном состоянии; вес, оценка по шкале Апгар и состояние всех новорожденных были в пределах нормы. Проведенное гистологическое исследование плацент выявило такие наиболее частые патологические особенности, как увеличение синцитиальных узлов (в 96,2% случаев), агглютинация ворсин (77,3%), гиперплазия неоинтимы плацентарных сосудов (76,4%), усиленное накопление фибрина в межворсинчатом пространстве (43,3%). Однако корреляции между этими изменениями и неонатальными показателями, как-то: вес, соответствие антропометрических показателей новорожденных гестационному сроку, оценка по Апгар, выявлено не было. Авторы считают, что причиной стал короткий период от инфицирования до родов и легкое течение заболевания в данной когорте беременных.

В исследовании E.D. Shanes и др. [29] приведены результаты изучения плаценты у 16 беременных именно с тяжелым течением COVID-19 (из них 15 случаев живорождения в третьем триместре беременности и 1 роды во втором триместре после внутриутробной гибели плода).

Результаты исследования показали, что беременные с COVID-19, родившие в третьем триместре, с большей вероятностью имели нарушение васкуляризации и перфузии плаценты и межворсинчатые тромбы. В данном исследовании не было обнаружено патогномичных именно для COVID-19 изменений в плаценте, однако выявлены нарушения ее перфузии.

В отличие от вышеуказанного, данные исследования плаценты S. Moresi и др. [28] прямо коррелировали с выявленными перинатальными осложнениями. Эти нарушения в плаценте, вероятно, являются следствием системной воспалительной реакции и/или гиперкоагуляции, которые патогенетически характерны для COVID-19. E.D. Shanes с соавт. [29] отмечают, что для беременных с COVID-19 должно быть обеспечено углубленное антенатальное наблюдение с учетом повышенного риска перинатальных осложнений.

Согласно недавно опубликованному R. Di Girolamo с соавт. [30] обзору работ, посвященных гистологическому исследованию плаценты у беременных с COVID-19, полученные многими различными группами исследователей данные убедительно свидетельствуют, что инфицирование COVID-19 при беременности приводит к существенному снижению перфузии и воспалительным изменениям. Причиной этих изменений большинство исследователей считают системные воспалительные и гиперкоагуляционные изменения в организме беременной, характерные для COVID-19, которые прямо коррелируют с тяжестью заболевания. Эти изменения, в свою очередь, ведут к нарушению функции плаценты, что может способствовать развитию преэклампсии, дистресса, задержке роста и антенатальной гибели плода, ухудшению состояния новорожденного, увеличению необходимости в нахождении его в ОИТ. В аспекте беременности, кроме тяжести течения COVID-19, очень важен гестационный срок, в который произошло инфицирование: чем он меньше, тем больше вероятность тяжелых перинатальных осложнений. Авторы делают особый акцент на необходимости улучшения антенатального наблюдения за беременными данного контингента, рекомендуя проводить дополнительные ультразвуковые исследования, совпадающие с рекомендациями RCOG [31].

Относительно патогенеза нарушений фетоплацентарного комплекса у беременных с COVID-19 существует несколько гипотез. Первая состоит в том, что, как известно, вирус SARS-CoV-2 попадает в клетки хозяина, взаимодействуя с рецептором ангиотензин-конвертирующего фермента 2 (ACE2), количество которого повышается в плаценте. Впоследствии предположение о возможности проникновения вируса в плаценту было подкреплено сообщениями о визуализации вириона в плаценте с помощью электронной микроскопии и повышенной распространенности признаков децидуальной артериопатии у беременных с инфекцией SARS-CoV-2, что свидетельствует о потенциальной связи между инфекцией и нарушением функции [9,20,30]. Потенциальные механизмы, отвечающие за повышенный риск гибели плода во время беременности, можно объяснить опосредованным действием вируса вследствие гипоперфузии плаценты, вызванной ухудшенным гемодинамическим статусом матери, поскольку вирусемия у пациенток с SARS-CoV-2 инфекции не является распространенной. вирусом [30, 32, 33]. Кроме того, увеличение провоспалительных медиаторов, индуцированных вирусом, может представлять альтернативную гипотезу. Инфекция SARS-CoV-2

сопровождается агрессивным воспалительным ответом с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов – так называемый «цитокиновый шторм». Иммунный ответ хозяина на вирус SARS-CoV-2 является гиперактивным, что приводит к чрезмерной воспалительной реакции. В этом сценарии воспаление может привести к повреждению плаценты и дальнейшему возникновению гистопатологических аномалий, связанных с ним. Кроме того, этот провоспалительный эффект инфекции может быть вызван снижением регуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС), вызванной связыванием вируса с рецептором ACE2. РАС играет важную роль в регуляции маточно-плацентарного кровотока путем балансировки сосудорасширяющих и сосудосуживающих механизмов. Снижение РАС может привести к снижению уровня ангиотензина 1-7 и, как следствие, к вазоконстрикции и нарушению маточно-плацентарного кровотока [34, 35].

Также важно отметить высказанное мнение об отличии в оценке морфофункционального состояния плаценты в различных исследованиях, что затрудняет анализ данных. Многие работы по этой причине исключают из мета-анализа. Авторы отмечают, что, по мнению ведущих экспертов, наиболее целесообразно проводить оценку морфофункционального состояния плаценты с применением Амстердамских критериев, наиболее удачных по корреляции морфофункциональных и клинических признаков, что позволило бы унифицировать результаты всех исследований [36].

Резюмируя вышеуказанное, можно заключить, что морфофункциональные нарушения в хорионе/плаценте являются, вероятно, основным патогенетическим фактором развития преэклампсии, задержки внутриутробного развития, антенатальной гибели плода и нарушенного состояния плода и новорожденных у женщин с COVID-19.

Перспективы предстоящих исследований

Остается невыясненным вопрос о потенциальной трансмиссии вируса новорожденным через грудное молоко от их инфицированных матерей. В доступной литературе нет научных данных, подтверждающих трансмиссию вируса через грудное молоко. Так, Н. Chen с соавт. [5] определяли наличие вируса в молоке 6 инфицированных пациенток, и ни в одном из 11 протестированных образцов (в части случаев образцы молока были отобраны у одной и той же женщины несколько раз) не было обнаружено вируса. Несмотря на то, что эти данные могут свидетельствовать против возможности трансмиссии вируса через грудное молоко, для решения этого вопроса необходимо проведение мощных (с большим количеством случаев) исследований. Также необходимо проведение исследований для выяснения существования и степени величины риска инфицирования плода во время родов, наличия вируса в образцах, взятых из влагалища интранатально, в плацентарной ткани, амниотической жидкости и в смывах из межворсинчатого пространства.

Из-за нехватки и противоречивости данных о влиянии COVID-19 на новорожденных крайне важен вопрос получения данных о состоянии здоровья детей, рожденных от инфицированных матерей. Для этого необходимы продолжительные катамнестические исследования. Предварительные данные свидетельствуют о возможности негативного влияния системного воспалительного ответа, развивающегося в организме беременных в ответ на SARS-CoV-2 инфекцию, на состояние плода [32]. Для уточнения этих важнейших данных необходимы дальнейшие исследования [33-35]. На сегодняшний день в доступ-

ной литературе недостаточно данных для подтверждения вертикальной трансмиссии SARS-CoV-2 вируса от беременной к внутриутробному плоду, хотя большинство специалистов не исключают теоретически такую возможность. Поэтому этот вопрос также нуждается в дальнейших исследованиях.

Учитывая доказанные нарушения в фетоплацентарном комплексе, необходима разработка алгоритма перинатального наблюдения данного контингента беременных, особенно усовершенствование методов антенатальной оценки состояния плацентарной функции. Существующие методы оценки состояния плаценты малоинформативны, а их результаты слабо коррелируют с основными перинатальными осложнениями. Наряду с этим в последнее время получены интересные данные о возможностях оценки фундаментальных биомеханических свойств биологических тканей и жидкостей с помощью неинвазивного ультразвукового метода – эластографии. Возможности метода достаточно успешно используются в диагностике онкологических процессов, а также для диагностики патологических процессов паренхиматозных органов, прежде всего, печени. Биомеханические свойства тканей плаценты, сосудов плаценты позволяют ожидать, что применение этого метода будет информативным и в диагностике плацентарных расстройств. Первые работы, проведенные в этом направлении, подтвердили верность данной гипотезы и показали, что с помощью эластографии можно успешно диагностировать морфофункциональные изменения в плаценте на раннем этапе развития, что ранее было недоступным. Учитывая, что, во-первых, изменения в плаценте являются основным патогенетическим механизмом развития перинатальных нарушений и связанных с беременностью состояний женщины (преэклампсия) у беременных с SARS-CoV-2; а во-вторых, то, что основными изменениями являются воспалительные изменения тканей плаценты и нарушения васкуляризации (а именно такие изменения наилучшим образом диагностируются с помощью эластографии), этот метод может быть очень информативным и полезным для перинатального наблюдения за данным контингентом беременных [37].

Обсуждение: Учитывая новизну болезни, вызываемой COVID-19, данные по ее влиянию на течение беременности, состояние плода и новорожденных на сегодняшний день ограничены незначительным количеством исследований, большинство из которых невысокого качества (исследование по типу «случай-контроль» с небольшим количеством наблюдений). Однако даже эти данные позволяют заключить, что у беременных, перенесших COVID-19, вдвое чаще встречается преждевременный разрыв плодных оболочек и втрое чаще преждевременные роды по сравнению с популяцией не болевших беременных. Что касается вертикальной трансмиссии вируса от матери к плоду, то это вероятно, хотя данных для 100% определенности недостаточно.

Анализ доступных источников выявил отсутствие единой классификации болезни COVID-19 и осложнений, связанных с ней, у беременных и новорожденных. Также очень разнится терминология, которую используют авторы. Это затрудняет не только анализ данных, но, что важнее, клиническую практику, прежде всего внедрение и оценку эффективности различных методов лечения. Поэтому, по нашему мнению, разработка единой национальной терминологии и классификации болезни COVID-19 при беременности является важной задачей для системы здравоохранения.

Учитывая вышеуказанное, дальнейшие исследования влияния COVID-19 на беременность крайне необходимы. Неотложной необходимостью является создание национальных реестров случаев беременности у женщин с COVID-19, разработка и внедрение единой классификации терминологии и алгоритмов диагностики и лечения COVID-19 и вызванных им осложнений у беременных и новорожденных. Общеизвестная необходимость углубленного антенатального наблюдения за беременными данного контингента требует создания на базе акушерских стационаров наивысшего уровня аккредитации специализированных отделений для беременных COVID-19 и реконвалесцентов.

Наименее изучена проблема наступления и течения беременности у женщин, переболевших COVID-19. В то

же время, есть много данных свидетельствующих о возможных проблемах у данного контингента женщин. Учитывая продолжающуюся распространенность пандемии, в недалеком будущем данный контингент может составить большинство среди всех беременных, поэтому исследование возможных негативных последствий болезни и разработка соответствующих лечебно-профилактических мероприятий является несомненно крайне важной задачей для акушерской науки.

Заключение: Необходима разработка единой национальной терминологии и классификации болезни COVID-19 и осложнений, связанных с ней, у беременных и новорожденных. Крайне необходимы дальнейшие исследования влияния COVID-19 на беременность. Отдельным направлением исследований должно стать изучение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Li Z., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Liu W., Wang Q., Zhang Q., Chen L., Chen J., Zhang B., Lu Y., Wang Sh., Xia L., Huang L., Wang K., Liang L., Zhang Y., Turtle L., Lissauer D., Lan K., Feng L., Yu H., Liu Y., Sun Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a case series // – 2020. <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1>
- Радзинский В.Е. Предиктивное акушерство / под редакцией Радзинского В.Е., Князева С.А., Костина И.Н. // М.: Медиабюро Статус презенс. – 2021. – P. 520с. [Radzinskij V.E. Prediktivnoe akusherstvo / pod redakciej Radzinskogo V.E., Knjazeva S.A., Kostina I.N. // M.: Mediaburo Status prezens. – 2021. – P. 520s]. <https://praesens.ru/knigi-1/pa>.
- Aylward B., Liang W., Dong X., Eckmanns T., Fisher D., Ihekweazu C. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Beijing: World Health Organisation. – 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W., Li J., Zhao D., Xu D., Gong Q., Liao J., Yang H., Hpu W., Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 809–815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
- Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G., Xia S., Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-n Cov pneumonia // *Transl. Pediatr.* – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 51–60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>.
- Wang X., Zhou Z., Zhang J., Zhu F., Tang Y., Shen X. A case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71(15). – P. 844–846. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa200>.
- Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang J., Yang L., Zheng C. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis // *Am. J. Roentgenol.* – 2020. – Vol. 215 (1). – P. 127–132. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>.
- Yu N., Li W., Kang Q., Xiong Z., Wang S., Lin X., Liu Y., Xiao J., Liu H., Deng D., Chen S., Zeng W., Feng L., Wu J. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20(5). – P. 559–564. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6).
- Li Y., Zhao R., Zheng S., Chen X., Wang J., Sheng X., Zhou J., Cai H., Fang Q., Yu F., Fan J., Xu K., Chen Y., Sheng J. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 26(6). – P. 1335–1336. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200287>.
- Fan C., Lei D., Fang C., Li C., Wang M., Liu Y., Bao Y., Sun Y., Huang J., Guo Y., Yu Y., Wang S. Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 72(5). – P. 862–864. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa226>.
- Wang S., Guo L., Chen L., Liu W., Cao Y., Zhang J., Feng L. A case report of neonatal 2019 coronavirus disease in China // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71 (15). – P. 853–857. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa225>.
- Zambrano L.I., Fuentes-Barahona I.C., Bejarano-Torres D.A., Bustillo C., Gonzales G., Vallecillo-Chinchilla G., Sanchez-Martinez F.E., Valle-Reconco J.A., Sierra M., Bonilla-Aldana D.K., Cardona-Ospina J.A., Rodriguez-Morales A.J. A pregnant woman with COVID-19 in Central America // *Travel Med Infect Dis.* – 2020. – Vol. 36. – P. 101639. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101639>.
- Iqbal S.N., Overcash R., Mokhtari N., Saeed H., Gold S., Auguste T., Mirza M., Ruiz M., Chahine J.J., Waga M., Wortmann G. An uncomplicated delivery in a patient with COVID-19 in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382(16). – P. e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007605>.
- Lee D., Lee J., Kim E., Woo K., Park H., An J. Emergency cesarean section performed in a patient with confirmed severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 -a case report // *Korean J. Anesthesiol.* – 2020. – Vol. 73(4). – P. 347–351. <https://doi.org/10.4097/kja.20116>.

16. Liu H., Liu F., Li J., Zhang T., Wang D., Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80(5). – P. e7–e13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>.
17. Akhtar H., Patel C., Abuelgasim E., Harky A. COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection in Pregnancy: A Systematic Review // *Gynecol Obstet Invest.* – 2020. – Vol. 85(4). – P. 295–306. <https://doi.org/10.1159/000509290>.
18. Allotey J., Stallings E., Bonet M., Yap M., Chatterjee S., Kew T., Debenham L., Llavall A.C., Dixit A., Zhou D., Balaji R., Lee S.I., Qui X., Yuan M., Coomar D., Sheikh J., Lawson H., Ansari K., Wely M., Leeuwana E., Kostova E., Kunst H., Khalil A., Tiberi S., Brizuela V., Broutet N., Kara E., Kim C.R., Thorson A., Oladapo O.T., Mofenson L., Zamora J., Thangaratinam S. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis // *BMJ.* – 2020. – Vol. 370. – P. 3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.
19. Khalila A., Kalafat E., Benlioglu C., O'Brien P., Morris E., Draycott T., Thangaratinam Sh., Le Doare K., Heath P., Ladhani Sh., Dadelshen P., Magee L.A. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and metaanalysis of clinical features and pregnancy outcomes // *Eclinical Medicine* 25. – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100446>.
20. Karami P., Naghavi M., Feyzi A., Aghamohammadi M., Novin M.S., Mobaeni A., Qorbanisani M., Karami A., Norooznezhad A.H. Withdrawn: Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101665>.
21. Chen S., Liao E., Cao D., Gao Y., Sun G., Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92(9). – P. 1556-1561. <https://doi.org/10.1002/jmv.25789>.
22. COVID Surg. Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – P. 27-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31182-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31182-X).
23. Hantoushzadeh S., Shamshirsaz A.A., Aleyasin A., Seferovic M.D., Aski S.K., Arian S.E., Pooransari P., Ghotbizadeh F., Aalipour S., Soleimani Z., Naemi M., Molaei B., Ahangari R., Salehi M., Oskoei A.D., Pirozan P., Darkhaneh F., Laki M.G., Farani A.K., Atrak S., Miri M.M., Koucheh M., Shojaei S., Hadavand F., Keikha F., Hosseini M.S., Borna S., Ariana S., Shariat M., Fatemi A., Nouri B., Nekooghadam S.M., Aagaard K. Maternal death due to COVID-19 disease // *Am. J. Obst. Gynecol.* – 2020. – Vol. 223(1). – P. 109.e1-109.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.030>.
24. Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn // *JAMA.* 2020. – Vol. 323(18). – P. 1846–1848. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
25. Penfield C.A., Brubaker S.G., Limaye M.A., Lighter J., Ratner A.J., Thomas K.M., Meyer J.A., Roman A.S. Detection of SARS-CoV-2 in placental and fetal membrane samples // *Am. J. Obstet Gynecol MFM.* – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100133>.
26. Cohen J., Vignaux O., Jacquemard F. Covid-19 in pregnant women: General data from a French National Survey // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2020. – Vol. 251. – P. 267–268. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.002>.
27. Conde-Agudelo A., Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 226 (1). – P. 68-89.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.009>.
28. Moresi S., Dell'Aquila M., Salvil S., Rullo R., Fruci S., Stollaghi F., Arena V., Lanzone A. SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy: Clinical Signs, Placental Pathology, and Neonatal Outcome – Implications for Clinical Care // *Front. Med. (Lausanne)* – 2021. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.676870>.
29. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental Pathology in COVID-19 // *Am J Clin Pathol.* – 2020. – Vol. 154(1). – P. 23-32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>.
30. Girolamo R., Khalil A., Alameddine S., D'Angelo E., Galliani C., Matarrelli B., Buca D., Liberati M., Rizzo G., D'Antonio F. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2021. – Vol. 3(6). – P. 100468. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100468>.
31. Lu-Culligan A., Chavan A.R., Vijayakumar P., Irshaid L., Courchaine E.M., Milano K.M., Tang Z., Pope S.D., Song E., Vogels C.B.F., Lu-Culligan W.J., Campbell K.H., Casanovas-Massana A., Bermejo S., Toothaker J.M., Lee H.J., Liu F., Schulz W., Fournier J., Muenker M.C., Moore A.J., Yale IMPACT Team, Konnikova L., Neugebauer K.M., Ring A., Grubaugh N.D., Ko A.I., Morotti R., Guller S., Kliman H.J., Iwasaki A., Farhadian S.F. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface // *Med. (N.Y.)*. – 2021. – Vol. 2(5). – P. 591–610. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.04.016>.
32. Flores-Pliego A., Miranda J., Vega-Torrealanca S., Valdespino-Vázquez Y., Helguera-Repetto C., Espejel-Nuñez A., Borboa-Olivares H., Sosa S.E., Mateu-Rogell P., León-Juárez M., Ramírez-Santes V., Cardona-Pérez A., Villegas-Mota I., Torres-Torres J., Juárez-Reyes Á., Rizo-Pica T., González R.O., González-Mariscal L., Estrada-Gutierrez G. Molecular Insights into the Thrombotic and Microvascular Injury in Placental Endothelium of Women with Mild or Severe COVID-19 // *Cells.* – 2021. – Vol. 10(2). – P. 364. <https://doi.org/10.3390/cells10020364>.
33. Bernard I., Limonta D., Mahal L.K., Hobman T.C. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19 // *Viruses.* – 2020. – Vol. 13(1). – P. 29. <https://doi.org/10.3390/v13010029>.
34. Chkhaidze I. Z., Lioznov D. A., Petrishchev N. N., Niauri D.A. Systemic endotheliitis in terms of novel coronavirus infection COVID-19: gender-related and perinatal risks // *Regional hemodynamics and microcirculation.* – 2021. – Vol. 20(4). – P. 4–13. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13>
35. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2020. – Vol. 45(8). – P. 100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>.
36. Академічні лекції по акушерству і гінекології / под ред. акад. Ю.Г. Антипкина. – Київ: ТОВ «КРІЕЙТІВ МЕДІА», 2021 – 420с. [Akademicheskie lekciï po akusherstvu i ginekologii/ pod redakciej akad. Ju.G. Antipkina. - Kiev:TOV «KRIEJTIV MEDIA», 2021 – 420s. (in Russ.)].
37. Saw Sh.N., Dai Y., Yap Ch.H. A Review of Biomechanics Analysis of the Umbilical-Placenta System with Regards to Diseases // *Front Physiol* – 2021. – Vol. 12. – P. 587-635. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.587635>.

COVID-19 (SARS-COV-2) ПЕРИНАТАЛДЫҚ САЛДАРЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ (І БӨЛІМ)

И.А. Жабченко¹, Н.В. Геревич¹, Ю.А. Кравцова², О.Р. Сюдмак¹, Т.Н. Коваленко¹, Е.Н. Бондаренко¹, И.С. Лищенко¹

¹«Украина ҰМҒА акад. Е.М. Лукьянова атындағы ПАГИ» ММ, Киев, Украина;

²«Луганск мемлекеттік медицина университеті» ММ, Рубежное, Луганск облысы

Аңдатпа

Өзектілігі: Жаңа коронавирус инфекциясының – COVID-19 (SARS-CoV-2) – пандемиясы денсаулық сақтаудың жаһандық проблемасы болып қалуда. Дүниежүзілік қауымдастықтың теңдессіз күш салғанына қарамастан, ауру оқиғаларының саны ширек миллиардтан асып түсті, 2021 жылдың соңына қарай бұл аурудан 5 миллионнан астам адам қаза тапты. Вирустың жаңа штамдарының тұрақты пайда болуы инфекциялық үдерістің ерекшеліктерін және коронавирусы инфекциясының патогенезін зерттеу, оны диагностикалау, емдеу және алдын алу аясында ауру барысындағы ықтимал айырмашылықтарды мұқият зерттеуді талап етеді. Әсіресе инфекцияның жүктілік, босану, босанудан кейінгі кезең барысына тигізетін әсері мұқият зерттелуі тиіс. Жоғарыда баяндалғанның шеңберінде, сондай-ақ пандемияның жақын арада ықтимал тоқтауы туралы деректердің жоқтығын ескере отырып, COVID-19 (SARS-CoV-2) инфекциясының жүкті әйел денсаулығына тигізетін әсерін зерттеудің бүгінгі таңда өзекті болып табылатыны сөзсіз.

Зерттеудің мақсаты – COVID-19 (SARS-CoV-2) жүктілік, босану, босанғаннан кейінгі кезеңге әсері туралы ағымдағы деректерді талдау, сондай-ақ «өтпелі кезең» деп аталатын жағдайды зерттеу. жүктілікке байланысты органдар», ең алдымен плацента, жағдайды жақсы түсіну және көрсетілген мәселелер бойынша болашақ зерттеулердің бағыттары мен перспективаларын одан әрі болжау үшін.

Әдістер: Шолу үшін PubMed дерекқорынан келесі түйінді сөздер бойынша соңғы 2 жыл ішіндегі ғылыми әдебиет іздестірілді: «COVID-19 (SARS-CoV-2)», «COVID-19 (SARS-CoV-2) кезіндегі жүктілік пен босану», «COVID-19 (SARS-CoV-2) кезіндегі ұрықжолдас».

Нәтижелер: Мақалада COVID-19 (SARS-CoV-2) инфекциясының жүктілік пен босану барысына тигізетін әсері туралы заманауи деректер, сондай-ақ COVID-19 бар әйелдердің ұрықжолдасының зерттеуі берілген. Ауру аясындағы және жүктіліктің триместріне қарай жүктілік барысының ерекшеліктері туралы дүниежүзілік деректер, сондай-ақ жүктілік кезіндегі инфекцияның акушерлік асқынулары патогенезінің «жұмыс теориялары» қаралған. «Жүктілік кезіндегі ұрықтан тыс транзиторлық ұлпалар мен мүшелер (ұрықжолдас)» тарапынан қайтарылатын жауап жөніндегі деректерге шолу жасалған.

Қорытынды: Жүкті әйелдер мен нәрестелердегі COVID-19 ауруының және оған байланысты асқынулардың бірыңғай ұлттық терминологиясы мен жіктемесін әзірлеу қажет. COVID-19 инфекциясының жүктілікке тигізетін әсерін одан әрі зерттеу аса қажет. Вакциналанған әйелдердің денсаулық жағдайын, олардағы жүктіліктің барысын және перинаталдық салдарды зерттеу зерттеулердің жеке бағытына айналуы тиіс.

Түйінді сөздер: COVID-19 (SARS-CoV-2), COVID-19 (SARS-CoV-2) кезіндегі жүктілік пен босану, ұрықжолдас, құрсақшілік ұрық, COVID-19 (SARS-CoV-2) тік трансмиссиясы.

PERINATAL CONSEQUENCES OF COVID-19 (SARS-COV-2): A LITERATURE REVIEW (PART I)

I.A. Zhabchenko¹, N.V. Gerevich¹, Yu. A. Kravtsova², O.R. Sudmak¹, T.M. Kovalenko¹, O.M. Bondarenko¹, I.S. Lishchenko¹

¹State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology of NAMS of Ukraine,” Kyiv, Ukraine;

²Luhansk State Medical University, Rubizhne, Luhansk Region

Abstract

Relevance: The pandemic of a new coronavirus infection – COVID-19 (SARS-CoV-2) – announced in March 2020 by the World Health Organization remains a global health problem. Despite the unprecedented efforts of the global community, the number of COVID cases exceeded a quarter of a billion, with over 5 million deaths by the end of 2021. New emerging strains of the virus require a continued careful study of the infectious process characteristics and possible differences in the disease course against the background of the study of the pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of coronavirus infection. The effect of the infection on the course of pregnancy, childbirth, and the postpartum period requires a thorough study. With the lack of evidence of possible imminent cessation of the pandemic, studies on the impact of COVID-19 (SARS-CoV-2) on the health of a pregnant woman are most relevant today.

The study aimed to analyze current data on the impact of COVID-19 (SARS-CoV-2) on the course of pregnancy, childbirth, the postpartum period, as well as the studies of the state of the so-called “transient organs associated with pregnancy,” primarily in the placenta, for a better understanding of the situation and further forecasting of directions and prospects for future research on the outlined issues.

Methods: The search for scientific publications over the past two years was made in PubMed by the following keywords: “COVID-19 (SARS-CoV-2)”, “pregnancy and childbirth with COVID-19 (SARS-CoV-2)”, “placenta in COVID-19 (SARS-CoV-2)”, “fetus,” “vertical transmission of COVID-19 (SARS-CoV-2)”.

Results: The article presents current data on the impact of COVID-19 (SARS-CoV-2) on pregnancy and perinatal outcomes and the study of the placenta in COVID-19 women. The article offers global data on the peculiarities of the course of pregnancy against the background of the disease and depending on the trimester of pregnancy, and “working theories” of the pathogenesis of the formation of obstetric complications of the infection during pregnancy. A review of data on the issue of reaction from “extra fetal transient tissues and organs during pregnancy (placenta)” is provided.

Conclusion: It is necessary to develop a unified national terminology and classification of COVID-19 disease and its complications in pregnant women and newborns and continue to investigate the impact of COVID-19 on pregnancy. A separate area of research should be studying the state of health, the course of pregnancy, and perinatal consequences in vaccinated women.

Keywords: COVID-19 (SARS-CoV-2), pregnancy and childbirth with COVID-19 (SARS-CoV-2), placenta, fetus, vertical transmission of COVID-19 (SARS-CoV-2).

Данные авторов

И.А. Жабченко – д.м.н., профессор, руководитель отд. патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина. ORCID: 0000-0001-5622-5813

Н.В. Геревич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина. ORCID: 0000-0002-1750-135X

Ю.А. Кравцова – асс. каф. акушерства и гинекологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет» (г. Рубежное Луганской области). ORCID: 0000-0001-8561-2847

О.Р. Сюдмак – младший научный сотрудник отд. патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина. ORCID: 0000-0001-7310-6429

Т.Н. Коваленко – канд. наук по физ. восп. и спорту, старший научный сотрудник отд. патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина. ORCID: 0000-0001-7999-7066

Е.Н. Бондаренко – к.м.н., старший научный сотрудник отд. патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина. ORCID: 0000-0001-7891-4492

И.С. Лищенко – к.м.н., научный сотрудник отд. патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина. ORCID: 0000-0002-0124-765X

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **И.А. Жабченко, Н.В. Геревич, Т.Н. Коваленко, Е.Н. Бондаренко**

научный дизайн – **И.А. Жабченко, Н.В. Геревич, Т.Н. Коваленко, Е.Н. Бондаренко**

исполнение заявленного научного исследования – **Ю.А. Кравцова, О.Р. Сюдмак, И.С. Лищенко**

интерпретация заявленного научного исследования – **И.А. Жабченко, Н.В. Геревич, О.Р. Сюдмак, Е.Н. Бондаренко, И.С. Лищенко**

создание научной статьи – **Ю.А. Кравцова, О.Р. Сюдмак, И.С. Лищенко**

Адрес для корреспонденции: И.А. Жабченко, ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.1.2022.15-22

HEALTH STATUS OF CHILDREN BORN AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

S. Ilmuratova¹, L. Manzhuova², V. Lokshin¹¹PERSONA International Clinical Center for Reproductology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;²Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Annotation

Relevance: The health status of desired children born after the successful use of assisted reproductive technologies (ART) remains one of the most discussed in modern medicine. Existing publications on the use of ART, including extensive registry studies and systematic reviews/meta-analyses, have conflicting data regarding the health status of children conceived through in-vitro fertilization compared to those conceived naturally.

Most studies are mainly devoted to short-term observations of the state of somatic or mental childrens'/offspring health after ART, while publications concerning long-term results are much less common.

The study aimed to analyze modern publications on physical and sexual development features, psychosocial status, endocrine system status, risks of cardiometabolic diseases, and conformational abnormalities of children conceived using ART.

Methods: This review includes an analysis of the currently available data on the childrens'/offspring health born after ART. The literature was searched in online databases, including Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Springer, PubMed, ResearchGate, and CyberLeninka. The search was carried out on all types of studies published in English and Russian, using the keywords: "assisted reproductive technologies (ART)," "in vitro fertilization (IVF)," "offspring," "children," "childrens'/offspring health," "state of health," "psychosocial health."

Results: The literature data analysis revealed several studies on the possible impact of the state of health of their parents on the health of offspring in the cases when the parents decreased fertility is an indication for ART. Excluding such factors levels the probability of an adverse effect of ART on future children's health.

Conclusion: Considering the active development of ART in Kazakhstan, a large cohort of children born after ART, and the lack of studies on their morbidity's health status and structure, an active study of this problem in our country is required.

Keywords: *assisted reproductive technologies (ART), in vitro fertilization (IVF), offspring, children, the children's health, state of health, psychosocial health.*

Introduction: One in seven couples suffer from infertility, and many of these couples require assisted reproductive technology (ART) [1]. The use of ART has increased substantially in recent decades: more than 390 000 children are born each year worldwide, and the total number of children born after ART now exceeds 9 million [2]. If this

trend continues and there is no further growth in infertility services, approximately 167 million people will owe their births to these technologies by 2100, representing about 1.4% of the world's population [3].

The development of modern reproduction in Kazakhstan has a relatively long history since the 50s of the 20th century. In October 1995, the first ART laboratory was opened in the country; on July 31, 1996, the first test-tube baby in Kazakhstan was born [4]. Today, the use of ART is rapidly developing, and advanced methods and technologies are actively introduced. More than 30 000 children have already been born after ART. However, the state of childrens'/offspring health born to infertility patients after successful use of ART and their further development remains the focus of attention of researchers and clinicians.

Most current reviews and publications on children's health after ART are found in foreign literature. A review of existing publications reveals contradictory results resulting in opposite approaches and attitudes towards ART.

The study aimed to analyze modern publications on physical and sexual development features, psychosocial status, endocrine system status, risks of cardiometabolic diseases, and conformational abnormalities of children conceived using ART.

Materials and methods: Literature searches were performed on online databases including Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Springer, PubMed, ResearchGate, and CyberLeninka. The search was carried out for all types of studies published in English and Russian, using the appropriate titles and keywords: "assisted reproductive technology (ART)," "in vitro fertilization (IVF)," "offspring," "children," "children's health," "state of health," "psychosocial health." The articles were checked for information on the health and development of offspring conceived by ART. Full-text articles were evaluated for eligibility. Inclusion criteria were established before the literature search. They included original case-control studies, cohort studies, meta-analyses, systematic reviews that reported perinatal and later health outcomes for offspring conceived by ART, and previous reviews on the topic. Studies were excluded if they presented grouped data on offspring conceived as a result of a specific IVF method, preventing the extraction of data on the general condition of children, as well as when the study focused on maternal outcomes, the course of pregnancy without taking into account data on the childrens'/offspring health. Further, the analysis of the data available to date on the general condition and features of the development of children born after ART was carried out.

Results: Most studies have found no differences in

anthropometric characteristics between children born from artificial insemination and children conceived naturally [5, 6]. At the same time, several publications revealed the differences in anthropometric measurements at different ages [7, 8].

L. Meddeb et al. [9] found the effect of ART on an increased risk of preterm birth and an increase in the birth of children with low body weight.

Some studies have also found a high incidence of conformational abnormalities and chromosomal abnormalities, intrauterine developmental delay, infantile cerebral palsy, infectious diseases, and prematurity in these children. However, other authors claim no nonconformities in the physical health and psycho-emotional development of children born after ART [10].

The likelihood of distant cardiovascular consequences and metabolic risks in children born through artificial insemination has attracted particular interest over the past decade and has conflicting data to date. According to U. Scherrer et al. [11], children and adolescents conceived by ART have marked vascular dysfunction of the systemic and pulmonary circulation. Apparently, this problem is not related to parental factors or hormonal stimulation of ovulation in the mother but to the ART procedure itself. B.C. Fauser et al. [12] found that children conceived with IVF have lower birth weight and more subcutaneous fat, higher blood pressure, and higher fasting glucose concentrations than children conceived naturally. In addition, it is known that insulin sensitivity is significantly lower in the group of children born after ART compared to naturally conceived children [13]. Some studies confirm that childhood cardiovascular and metabolic risk factors may worsen later in life and may eventually cause chronic cardiometabolic diseases. Considering small cohorts with a high risk of systematic selection error in most studies, E. Norrman et al. [2] concluded that children born after ART had no increased risk of cardiovascular disease or diabetes mellitus type II after adjustment for measured intervening factors. In contrast, there was a small but elevated risk for obesity. Consequently, cardiometabolic outcomes in children born after ART are generally encouraging. However, further studies with longer follow-ups are needed.

It is biologically possible that ART may cause childhood morbidity. One hypothesis is that mechanical and hormonal manipulation of gametes and the embryo induce epigenetic changes that can affect the immune system and reduce disease resistance. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) has been used in clinical practice since 1992, initially only for the treatment of male factor infertility. ICSI is often used in cases of mild male infertility, unexplained infertility, and failures during fertilization since it has proven to be an effective fertilization method, bypassing the natural selection of spermatozoa. The proportion of ART procedures involving ICSI has increased worldwide from 47.6% in 2000 to 66% in 2010 and exceeds 90% in some countries. With this increased use, it is critical to understand any potential adverse effects on offspring conceived by ICSI [14].

However, most studies show a weak association between ART and childhood morbidity, indicating the possibility that the real underlying cause of morbidity in these children may not be the ART treatment itself but other factors associated with inclusion in the treatment program, i.e., reduced fertility.

D. Kuiper et al. [15] reported that children of subfertile couples are at increased risk for adverse perinatal outcomes and congenital disabilities compared to naturally conceived children of fertile couples, even if parents have not received fertility treatment. Another potential explanation for the increased morbidity observed in children conceived through ART could be differences in parental behavior between children conceived through ART and those conceived spontaneously [16]. In a review by E.G. Pitskhelauri [17], some authors reported a 30-40% higher risk of congenital anomalies in children born through IVF. This index reached 25% in children born to parents with a history of infertility who refused an IVF procedure [17].

In the Upstate KIDS study, exposure to high levels of androgens in the womb with a history of polycystic ovarian syndrome (PCOS) increased the risk of obesity and child development, especially in girls [18]. This conclusion was confirmed by several extensive studies in Europe using data that found an association between maternal PCOS and/or increased fetal testosterone levels and an increased risk of autism, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and pervasive developmental disorders [19, 20].

In women with gynecological pathology such as endometriosis receiving ART, the frequency of fertilization decreases which may be caused by excessive local production of proinflammatory cytokines, including interleukins and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) [21]. According to the inflammation hypothesis, women with endometriosis are at increased risk of hypertension and cardiovascular disease, indicating long-term health consequences of inflammation beyond reproductive age [22]. Uterine myoma occurs in 70% of women and is also associated with infertility [23]. Some suggest that inflammation may also play a role in the pathogenesis of uterine fibroids, and women with fibroids appear to be at higher cardiovascular risk [24]. Since inflammation is associated with adverse pregnancy and child health consequences, future epidemiological studies should assess the long-term health effects of children conceived by ART by mothers with uterine fibroids and endometriosis [25].

Male and female obesity increases the risk of infertility. In women, obesity is associated with anovulation, miscarriage, and prolonged pregnancy. First of all, it is assumed that the effect of obesity is associated with hormonal disorders since adipose tissue is an active metabolic and endocrine organ. An increase in DNA fragmentation and epigenetic effects in men is being actively studied today [25]. According to P. Suren et al., a study of a large cohort of newborns from Norway demonstrated a stronger linear relationship between paternal body mass index (BMI) rather than maternal BMI and the risk of developing autism [26].

A known association between hypothyroidism, ovarian dysfunction, and menstrual cycle disorders can decrease fertility and indicates infertility treatment. It is important to note that overt hypothyroidism is positively associated with infertility, while subclinical hypothyroidism is not, although there are discussions about the appropriate thresholds for their differentiation. Undetected or inadequately treated obvious maternal hypothyroidism leads to cognitive impairment in the offspring, even in the absence of neonatal hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism, defined as a high level of thyroid-

stimulating hormone (TSH) with thyroxine (T4) within the normal range for gestational age, is associated with a decrease in IQ in children. However, to date, there is no evidence that the combined effects of hypothyroidism, infertility and ART can impact the health of offspring [25].

Over the past few decades, the rates of delayed childbearing have increased, as a result of which the age of the mother has increased. The mother's age ≥ 35 years increases the risk of complications in pregnant women and newborns and may also increase the risk of chromosomal abnormalities. Based on an increase in the frequency of preterm birth and other adverse neonatal outcomes, a higher risk of adverse long-term outcomes can be expected. The father's age may also play a role that is sometimes difficult to separate from the influence of the mother's age because pairs tend to be correlated by age. For example, the International Pediatric Leukemia Consortium identified an increased risk of acute lymphoblastic leukemia associated with older paternal age, with mixed results for older maternal age because of collinearity of age information. However, the accumulated data suggest that the father's age and paternal risk factors, in general, may be necessary for the assessment [25].

Various explanations have been proposed for why children conceived by ART may experience more psychosocial health problems than children conceived naturally. Firstly, the use of ART is associated with an increased risk of adverse birth outcomes, such as low birth weight and prematurity, which can lead to negative consequences. Secondly, compared to natural conception, conception using ART may be associated with a higher level of parental stress, affecting the relationship between parents and children and the psychosocial development of children. Scientists claim that a child born after ART can be treated specially, with excessive protection from parents or inflated expectations [27]. However, several studies have shown that children under the age of seven born after ART have better cognitive skills than children conceived naturally and have suggested that these differences are mainly due to the favorable socioeconomic characteristics of couples who have access to fertility treatment [28, 29]. S. Sandin et al. [30] studied more than 2.5 million children born in Sweden from 1982 to 2007 and found that mental retardation risk was significantly higher in children conceived through ART than their counterparts from natural pregnancies. A recent systematic review on cognitive development after ART [31] found that IVF methods negatively impact cognitive development [30, 32, 33]. A Danish registration study reported a comparable risk of mental retardation in children from a single pregnancy through ART and spontaneously conceived [34]. Recent extensive registry-based studies in Sweden and Denmark have shown similar schooling rates for children after IVF and children born by spontaneous conception [35-48]. C. Fountain et al. [39] studied 6 million live births and found that autism was twice more common in children conceived by ART than after natural pregnancies. However, most neurocognitive development and autism spectrum disorders studies do not prove an increased risk when adjusted for multiple births [40]. While studies of parent-child relationships and children's psychosocial health have yielded mixed results, most reported similar results in both groups. There is some evidence that having a child with older parents

positively affects parenting because these parents demonstrate higher levels of emotional involvement, lower levels of stress, and a greater sense of competence (41, 42). The European Study of families with ART results has shown that positive relationships between mothers and children are a feature of ART throughout childhood and adolescence [43]. In general, the existing evidence on the long-term psychosocial health of ART children is inconclusive, as several studies that have looked at the outcomes of these children after childhood have had mixed results [44, 45]. As for academic performance, according to numerous studies, children born after ART do not differ from their peers conceived naturally [46-48].

Discussion: Thus, an analysis of the literature on the health status of children born after IVF has revealed inconsistencies in the results obtained which requires further study. In order to improve the reliability of the information on the health of offspring born as a result of IVF, it is necessary to take into account the anamnesis of the parents entering the IVF program since the causes of infertility themselves may serve as the basis for the development of pathological conditions in the children born.

Conclusion: The increase in the frequency of infertility and its successful correction using ART in recent decades has led to an increase in the number of children conceived through artificial insemination and increased questions about the potential risks to their health. The available scientific evidence on the state of the offspring health is contradictory and requires further study. Despite the active, practical use of ART in Kazakhstan, there was no study of morbidity structure and health status of children conceived by ART to allow the development of a prognostic model and general principles of their management. Currently, in countries such as Denmark [49], Japan [50], Switzerland [51], and others, there are national registries of data on assisted reproductive medicine, which makes it possible to extract recommendations for improving current practice, preventing complications associated with ART and amend the current legislation relating to this field of medicine. The introduction of a national register in Kazakhstan will allow complete recording of all ART information from public and private clinics, monitoring and research on the treatment of infertility and reproductive function in women seeking ART, and monitoring the health status of children born after ART. A national registry can become a valuable research tool and a key component of Kazakhstan's Health Information System for Human Reproduction.

REFERENCES:

1. Wennerholm U., Bergh C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies // *Upsala J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 125. – P. 1-9. <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1726534>.
2. Norrman E., Petzold M., Gissler M., Spangmose A.L., Opdahl S., Henningsen A.K., Pinborg A., Tiitinen A., Rosengren A., Romundstad L.B., Wennerholm U., Bergh C. Cardiovascular disease, obesity, and type 2 diabetes in children born after assisted reproductive technology: A population-based cohort study // *PloS Med.* – 2021. – Vol. 18(9). – P. e1003723. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003723>.
3. Faddy M.J., Gosden M.D., Gosden R.G. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth // *Reprod. Biomed. Online.* – 2018. – Vol. 36(4). – P. 455-458. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.01.006>.
4. Рыбина А.Н., Исенова С.Ш., Локшин В.Н. Современные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий в мире и Казахстане // *Вестник КазНМУ.* – 2019. – №1. – С. 17-22 [Rybina A.N., Isenova S.SH., Lokshin V.N. Sovremennyye aspekty vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologiy v mire i Kazahstane // *Vestnik KazNMU.* – 2019. – №1. – С. 17-22 (in Rus.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-aspekty-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-v-mire-i-kazahstane>.
5. Berntsen S., Söderström-Anttila V., Wennerholm U., Laivuori H., Loft A., Oldereid N.B., Romundstad L.B., Bergh C., Pinborg A., The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?' // *Hum. Reprod. Upd.* – 2019. – Vol. 25 (2). – P. 137-158. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz001>.
6. Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Шестакова М.В., Дедов И.И. Особенности физического развития детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий // *Пробл. эндокринолог.* – 2019. – №65(3). – С. 148-154 [Zyuzikova Z.S., Volevodz N.N., SHestakova M.V., Dedov I.I. Osobennosti fizicheskogo razvitiya detej, rozhdennyh v rezul'tate primeneniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij // *Problemy Endokrinologii.* – 2019. – №65(3). – С. 148-154 (In Rus.)]. <https://doi.org/10.14341/probl10029>.
7. Koivurova S., Hartikainen A.L., Gissler M., Hemminki E., Jarvelin M.R. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22(8). – P. 2136-2141. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem150>.
8. Ceelen M., Weissenbruch M.M., Prein J., Smit J.J., Vermeiden J.P.W., Spreeuwenberg M., Leeuwen F.E., Delemarre-van de Waal H.A. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24(11). – P. 2788-2795. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep273>.
9. Meddeb L., Pauly V., Boyer P., Montjean D., Devictor B., Curel L., Seng P., Sambuc R., Gervoise Boyer M. Longitudinal growth of French singleton children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Body mass index up to 5 years of age // *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* – 2017. – Vol. 65(3). – P. 197-208. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2017.03.001>.
10. Михеева Е.М., Пенкина Н.И. Здоровье детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий // *ПМ.* – 2014. – №9. – С. 47-51. [Miheeva E.M., Penkina N.I. Zdorov'e detej, rozhdennyh s ispol'zovaniem vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij // *PM.* – 2014. – №9. – С. 47-51. (in Rus.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/zdorovie-detey-rozhdennyh-s-ispolzovaniem-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy>.
11. Scherrer U., Rimoldi S.F., Rexhaj E., Stuber T., Duplain H., Garcin S., Marchi S.F., Nicod P., Germond M., Allemann Y., Sartori C. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies // *Circul.* – 2012. – Vol. 125(15). – P. 1890-1896. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071183>.
12. Fauser B.C.M., Devroey P., Diedrich K., Balaban B., Bonduelle M., Delemarre-van de Waal H.A., Estella C., Ezcurra D., Geraedts J.P., Howles C.M., Lerner-Geva L., Serna J., Wells D. Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2011. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature // *Reprod. Biomed. Online.* – 2013. – Vol. 28(2). – P. 162-182. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.10.013>.
13. Chen M., Wu L., Zhao J., Wu F., Davies M.J., Wittert G.A., Norman R.J., Robker R.L., Heilbronn L.K. Altered glucose metabolism in mouse and humans conceived by IVF // *Diabetes.* – 2014. – Vol. 63 (10). – P. 3189-3198. <https://doi.org/10.2337/db14-0103>.
14. Catford S.R., McLachlan R.I., O'Bryan M.K., Halliday J.L. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period // *Andrology.* – 2017. – Vol. 5(4). – P. 610-621. <https://doi.org/10.1111/andr.12369>.
15. Kuiper D., Bastide-Van Gemert S.L., Hoek A., Seggers J., Haadsma M., Heineman M., Hadders-Algra M. Parental subfertility is associated with higher blood pressure in offspring // *Acta Paediatrica.* – 2018. – Vol. 108. – P. 373-374. <https://doi.org/10.1111/apa.14605>.
16. Kettner L.O., Henriksen T.B., Bay B., Ramlau-Hansen C.H., Kesmodel U.S. Assisted reproductive technology and somatic morbidity in childhood: a systematic review // *Fertil Steril.* – 2015 – Vol. 103(3). – P. 707-719. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.095>.
17. Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М., Гарина А.О. Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2018. – Т. 12, №3. – С. 53-60. [Pichelaury E.G., Strizhakov A.N., Timohina E.V., Belousova V.S., Bogomazova I.M., Garina A.O. Zdorov'e detej posle vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij: veroyatnye riski i vozmozhnye oslozhneniya // *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* – 2018. – Т. 12, №3. – С. 53-60. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/zdorovie-detey-posle-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-veroyatnye-riski-i-vozmozhnye-oslozhneniya>.

18. Bell G.A., Sundaram R., Mumford S.L., Park H., Mills J., Bell E.M., Broadney M., Yeung E.H. Maternal polycystic ovarian syndrome and early offspring development // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33(7). – P. 1307-1315. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey087>.
19. Kosidou K., Dalman C., Widman L., Arver S., Lee B.K., Magnusson C., Gardner R.M. Maternal polycystic ovary syndrome and risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring // *Biol. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 82(9). – P. 651–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.09.022>.
20. Berni T.R., Morgan C.L., Berni E.R., Rees D.A. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Adverse Mental Health and Neurodevelopmental Outcomes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103(6). – P. 2116-2125. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02667>.
21. Mu F., Harris H.R., Rich-Edwards J.W., Hankinson S.E., Rimm E.B., Spiegelman D., Missmer S.A. A Prospective Study of Inflammatory Markers and Risk of Endometriosis // *Am. J. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 187(3). – P. 515-522. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx272>.
22. Mu F., Rich-Edwards J., Rimm E.B., Spiegelman D., Forman J.P., Missmer S.A. Association between Endometriosis and Hypercholesterolemia or Hypertension // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 70(1). – P. 59-65. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09056>.
23. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review // *BJOG.* – 2017. – Vol. 124(10). – P. 1501-1512. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640>.
24. Uimari O., Auvinen J., Jokelainen J., Puukka K., Ruokonen A., Järvelin M.R., Piltonen T., Keinänen-Kiukaanniemi S., Zondervan K., Järvelä I., Rynänen M., Martikainen H. Uterine fibroids and cardiovascular risk // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31(12). – P. 2689-2703. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew249>.
25. Yeung E.H., Kim K., Purdue-Smith A., Bell G., Zolton J., Ghassabian A., Vafai Y., Robinson S.L., Mumford S.L. Child Health: Is It Really Assisted Reproductive Technology that We Need to Be Concerned About? // *Semin Reprod Med.* – 2018. – Vol. 36 (03/04) – P. 183-194. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675778>.
26. Surén P., Gunnes N., Roth C., Bresnahan M., Hornig M., Hirtz D., Lie K.K., Lipkin W.I., Magnus P., Reichborn-Kjennerud T., Schjølberg S., Susser E., Oyen A.S., Smith G.D., Stoltenberg C. Parental obesity and risk of autism spectrum disorder // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 133(5). – P. e1128-e1138. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3664>.
27. Barbuscia A., Myrskylä M., Goisis A. The psychosocial health of children born after medically assisted reproduction: Evidence from the UK Millennium Cohort Study // *SSM Popul. Health.* – 2019. – Vol. 7. – Art. ID 100355. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2019.100355>.
28. Barbuscia A., Mills M. Cognitive development in children up to age 11 years born after ART – A longitudinal cohort study // *Hum. Reprod. (Oxford).* – 2017. – Vol. 32(7). – P. 1482-1488. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex102>.
29. Carson C., Kelly Y., Kurinczuk J.J., Sacker A., Redshaw M., Quigley M.A. Effect of pregnancy planning and fertility treatment on cognitive outcomes in children at ages 3 and 5: longitudinal cohort study // *BMJ.* – 2011. – Vol. 343. – Art. ID d4473. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4473>.
30. Sandin S., Nygren K.G., Iliadou A., Hultman C.M., Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310. – P. 75–84. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.7222>.
31. Rumbold A.R., Moore V.M., Whitrow M.J., Oswald T.K., Moran L.J., Fernandez R.C., Barnhart K.T., Davies M.J. The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: a systematic review // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32(7). – P. 1489–1507. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex085>.
32. Stromberg B., Dahlquist G., Ericson A., Finnstrom O., Koster M., Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 461-465. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07674-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07674-2).
33. Knoester M., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P., Westerlaken L.A., Walther F.J., Veen S. Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90. – P. 289-296. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.090>.
34. Bay B., Mortensen E.L., Hvidtjorn D., Kesmodel U.S. Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study // *BMJ.* – 2013. – Vol. 347. – P. f3978-f3978. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3978>.
35. Norrman E., Petzold M., Bergh C., Wennerholm U.B. School performance in singletons born after assisted reproductive technology // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33. – P. 1948-1459. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey273>.
36. Spangmose A.L., Malchau S.S., Schmidt L., Vassard D., Rasmussen S., Loft A., Forman J., Pinborg A. Academic performance in adolescents born after ART—a nationwide registry-based cohort study // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32. – P. 447-456. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew334>.
37. Norrman E., Petzold M., Bergh C., Wennerholm U.B. School performance in children born after ICSI // *Hum Reprod.* – 2020. – Vol. 35(2). – P. 340-354. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez281>.
38. Spangmose A.L., Malchau S.S., Henningsen A.A., Forman J.L., Rasmussen S., Loft A., Schmidt L., Pinborg A. Academic performance in adolescents aged 15–16 years born after frozen embryo transfer compared with fresh embryo transfer: a nationwide registry-based cohort study // *BJOG.* – 2019. – Vol. 126. – P. 261-269. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15484>.
39. Fountain C., Zhang Y., Kissin D.M., Schieve L.A., Jamieson D.J., Rice C., Bearman P. Association between assisted reproductive technology conception and autism in California, 1997–2007 // *Am. J. Public Health.* – 2015. – Vol. 105. – P. 963-971. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302383>.
40. Bergh C., Wennerholm U.B. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology // *Ups. J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 125(2). – P. 152-157. <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1729904>.
41. Golombok S., MacCallum F., Goodman E. The «test-tube» generation: parent-child relationships and the psychological well-being of in vitro fertilization children at adolescence // *Child Dev.* – 2003. – Vol. 72(2). – P. 599-608. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00299>.

42. Hahn C.S., DiPietro J.A. In vitro fertilization and the family: quality of parenting, family functioning, and child psychosocial adjustment // *Dev Psychol.* – 2001 – Vol. 37(1). – P. 37-48. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0012-1649.37.1.37>.
43. Owen L., Golombok S. Families created by assisted reproduction: Parent-child relationships in late adolescence // *J. Adolesc.* – 2009. – Vol. 32(4). – P. 835-848. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2008.10.008>.
44. Wagenaar K., Weissenbruch M., Leeuwen F.E., Cohen-Kettenis P.T., Delemarre-van de Waal H.A., Schats R., Huisman J. Self-reported behavioral and socioemotional functioning of 11- to 18-year-old adolescents conceived by in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95(2). – P. 611-616. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.076>.
45. Hart R., Norman R.J. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I – General health outcomes // *Hum. Reprod. Update.* – 2013. – Vol. 19(3). – P. 232-243. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms062>.
46. Heineman K.R., Kuiper D.B., Bastide-van Gemert S., Heineman M.J., Hadders-Algra M. Cognitive and behavioural outcome of children born after IVF at age 9 years // *Hum. Reprod.* – 2019. – Vol. 34 (11). – P. 2193-2200. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez202>.
47. Luke B., Brown M.B., Ethen M.K., Canfield M.A., Watkins S., Wantman E., Doody K. Sixth grade academic achievement among children conceived with IVF: a population-based study in Texas, USA // *J. Assist Reprod. Genet.* – 2021. – Vol. 38. – P. 1481-1492. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02170-9>.
48. Farhi A., Gabis L.V., Frank S., Glasser S., Hirsh-Yechezkel G., Brinton L., Scoccia B., Ron-El R., Orvieto R., Lerner-Geva L. Cognitive achievements in school-age children born following assisted reproductive technology treatments: A prospective study // *Early Hum. Dev.* – 2021. – Vol. 155. – Art. ID 105327. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2021.105327>.
49. Jølving L.R., Erb K., Nørgård B.M., Fedder J., Larsen M.D. The Danish National Register of assisted reproductive technology: content and research potentials // *Eur. J. Epidemiol.* – 2021. – Vol. 36(4). – P. 445-452. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00742-8>.
50. Saito H., Jwa S.C., Kuwahara A., Saito K., Ishikawa T., Ishihara O., Kugu K., Sawa R., Banno K., Irahara M. Assisted reproductive technology in Japan: a summary report for 2015 by the Ethics Committee of The Japan Society of Obstetrics and Gynecology // *Reprod. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 20-28. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12074>.
51. De Geyter C., Fehr P., Moffat R.E., Gruber I.M., Wolff M. Twenty years' experience with the Swiss data registry for assisted reproductive medicine: Outcomes, key trends and recommendations for improved practice // *Swiss Med Wkly.* – 2015. – Vol. 145. – Art. ID 14087. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14087>.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ПОМОЩЬЮ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

С.Х. Ильмурагова¹, Л.Н. Манжуова², В.Н. Локшин¹

¹Международный клинический центр репродуктологии PERSONA, Алматы, Республика Казахстан

²АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Проблема, связанная с состоянием здоровья желанных детей, родившихся после успешного применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), остается одной из наиболее обсуждаемых в современной медицине. Существующие публикации о результатах применения ВРТ, включая крупные регистрационные исследования и систематические обзоры/мета-анализы, имеют противоречивые данные в отношении состояния здоровья детей, зачатых в результате оплодотворения *in vitro*, по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем.

Большинство исследований посвящены в основном краткосрочным наблюдениям за состоянием соматического или психического здоровья детей после ВРТ, в то время как публикации, касающаяся долгосрочных результатов, встречаются гораздо реже.

Цель исследования – анализ современных публикаций об особенностях физического и полового развития, психосоциального статуса, состояния эндокринной системы, рисков развития кардиометаболических заболеваний и врожденных пороков развития детей, зачатых с помощью ВРТ.

Методы: Данный обзор включает анализ имеющихся на сегодняшний день данных о здоровье детей, родившихся в результате применения методов ВРТ. Поиск литературы был осуществлен в онлайн-базах данных, включая Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Springer, PubMed, ResearchGate и Cyberleninka. Поиск проводился по всем типам исследований, опубликованных на английском и русском языках, по ключевым словам: «вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)», «экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)», «потомство», «дети», «здоровье детей/потомства», «состояние здоровья», «психосоциальное здоровье».

Результаты: На основе анализа данных литературы сделан вывод о том, что в ряде исследований были упущены данные о возможном влиянии на состояние здоровья потомства состояния здоровья их родителей, приведшего к снижению фертильности и ставшего показанием для проведения программы ВРТ. При исключении данных факторов вероятность неблагоприятного влияния самой процедуры ВРТ на показатели здоровья будущих детей, как правило, нивелируется.

Заключение: Учитывая активное развитие ВРТ в Казахстане, наличие достаточно большой когорты детей, родившихся в результате применения ВРТ, и отсутствие работ по изучению состояния здоровья и структуры их заболеваемости, требуется активное изучение данной проблемы в нашей стране.

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), потомство, дети, здоровье детей/потомства, состояние здоровья, психосоциальное здоровье.*

С.Х. Ильмуратова¹, Л.Н. Манжуова², В.Н. Локшин¹¹PERSONA²«Педиатрия

» , , ,

Өзектілігі: Қосалқы репродуктивтік технологияларды (ҚРТ) табысты қолданғаннан кейін туған қалаулы балалардың денсаулық жағдайына байланысты мәселе қазіргі медицинада неғұрлым талқыланатын мәселелердің бірі болып қалуда. ҚРТ қолдану нәтижелері туралы қолда бар жарияланымдар, оның ішінде ірі тіркеу зерттеулері және жүйелі шолулар/метаталдаулар табиғи жолмен туылған балалармен салыстырғанда *in vitro* ұрықтандыру нәтижесінде пайда болған балалардың денсаулық жағдайына қатысты қарама-қайшы мәліметтерге ие.

Зерттеулердің көпшілігі негізінен ҚРТ-дан кейінгі балалардың соматикалық немесе психикалық денсаулығының жай-күйін қысқа мерзімді бақылауға арналған, ал ұзақ мерзімді нәтижелерге қатысты жарияланымдар аз кездеседі.

Зерттеудің мақсаты – ҚРТ көмегімен туылған балалардың дене және жыныстық даму ерекшеліктері, психоэлеметтік мәртебесі, эндокриндік жүйенің жай-күйі, кардиометаболикалық аурулардың даму тәуекелдері және туа біткен даму ақаулары туралы қазіргі заманғы жарияланымдарды талдау.

Әдістер: Бұл шолу ҚРТ әдістерін қолдану нәтижесінде туылған балалардың денсаулығы туралы қазіргі кездегі деректерді талдауды қамтиды. Әдебиеттерді іздеу Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Springer, PubMed, ResearchGate және CyberLeninka сияқты онлайн-дерекқорларда жүзеге асырылды. Іздеу ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған зерттеулердің барлық түрлері бойынша, «қосалқы репродуктивтік технологиялар (ҚРТ)», «экстракорпоралдық ұрықтандыру (ЭҚҰ)», «ұрпақтар», «балалар», «балалардың/ұрпақтардың денсаулығы», «денсаулық жағдайы», «психоэлеметтік денсаулық» кілт сөздері бойынша жүргізілді.

Нәтижелері: Әдебиеттер деректерін талдау негізінде бірқатар зерттеулерде ұрпақтардың денсаулық жағдайына, олардың ата-аналарының денсаулығына әсер етуі мүмкіндіктері туралы мәліметтер жоқ, бұл ұрықтылықтың төмендеуіне әкеліп соқтырды және ҚРТ бағдарламасының көрсеткіші болды деген қорытынды жасалды. Осы факторларды алып тастағанда, ҚРТ рәсімінің өзі болашақ балалардың денсаулық көрсеткіштеріне қолайсыз әсер ету ықтималдығы, әдетте, жойылады.

Қортынды: Қазақстанда ҚРТ-ның белсенді дамуын, ҚРТ қолдану нәтижесінде туылған балалар когортының жеткілікті үлкен болуын және денсаулық жағдайы мен олардың аурушандығының құрылымын зерттеу бойынша жұмыстардың болмауын ескере отырып, бұл мәселені біздің елімізде белсенді зерделеу талап етіледі.

Кілт сөздер: қосалқы репродуктивтік технологиялар (ҚРТ), экстракорпоралдық ұрықтандыру (ЭҚҰ), ұрпақтар, балалар, балалардың/ұрпақтардың денсаулығы, денсаулық жағдайы, психоэлеметтік денсаулық.

Authors data:

Ильмуратова Севара Хабібұлы (corresponding author) – paediatrician, PERSONA International Clinical Center for Reproductology, Almaty, Kazakhstan. Tel.: +7 7778017305 E-mail: i.sevarochka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5445-8293>

Манжуова Ляззат Нурбапайевна – Candidate of Medicine, Deputy Chairperson of the Board for Scientific, Clinical and Innovation Activities of the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, Kazakhstan. Tel.: +7 7012129742. E-mail: ljazat.manzhuova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8775-3985>

Локшин Вячеслав Нотанович – Doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the National Academy of Science, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, President of the Association of International Pharmaceutical Producers, General Director of PERSONA International Clinical Center for Reproductology. Tel.: +7 7017558209. E-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-53807-050060>

Address for correspondence: Ilmuratova S.Kh., PERSONA International Clinical Center for Reproductology, Utepova Ul. 32A, Almaty, Kazakhstan.

Authors' input:

contribution to the study concept – **Lokshin V.N.**

study design – **Manzhuova L.N.**

execution of the study – **Ilmuratova S.Kh.**

interpretation of the study – **Ilmuratova S.Kh.**

preparation of the manuscript – **Lokshin V.N., Ilmuratova S.Kh.**

Financing: Authors declare no financing.

Conflict of interests: Authors declare no conflict of interest.

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.1.2022.23-35

ЭКО VS. ИКСИ В ЦИКЛАХ, ИСКЛЮЧАЮЩИХ МУЖСКОЙ ФАКТОР: ОПЫТ ИНСТИТУТА РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Т.М. Джусубалиева¹, К.А. Бекзатова¹, С.И.Тевкин¹, Л.Г. Баймурзаева¹, М.С.Шишиморова¹¹Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Казахстан

Аннотация

Актуальность: Метод инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) был введен в клиническую практику в сфере вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) как метод лечения пациентов с мужским фактором бесплодия. На сегодняшний день нет единого научного консенсуса касательно преимуществ ИКСИ по сравнению со стандартным ЭКО в циклах без мужского фактора бесплодия, а также приводятся противоречивые данные о влиянии оплодотворения данным методом на исходы беременностей.

Цель исследования – определить эффективность программ ВРТ после оплодотворения методом ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия, а также установить влияние метода оплодотворения на исходы беременности в программах ВРТ.

Методы: Проведен сравнительный анализ эффективности 2505 «свежих» программ ЭКО и ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия и 340 медицинских карт пациентов, проходивших лечение с 2012 по 2018 год в Институте Репродуктивной Медицины (Алматы, Казахстан). Исследуемая группа была разбита на две возрастные категории: <35 и ≥35 лет.

Результаты: Анализ результатов показал достоверное увеличение частоты оплодотворения при ИКСИ по сравнению с ЭКО как у женщин <35 лет (82,4 против 68,4%) так и в группе женщин ≥35 лет (80,7 против 67,7%) ($p < 0,001$). При сравнении частоты клинической беременности после ЭКО или ИКСИ не было выявлено статистических различий в обеих возрастных группах женщин. Частота живорождения составила 32,5 против 33,6% в группе <35 лет и 24,8 против 28,3% у женщин ≥35 лет. При оплодотворении ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия достоверно чаще наблюдались низкая масса тела при рождении и задержка роста плода.

Заключение: В циклах, исключая мужской фактор бесплодия, оплодотворение методом ИКСИ повышает частоту оплодотворения, но не влияет на исход программы ВРТ. Рекомендуется пересмотреть подход рутинного применения и другие показания к ИКСИ у пациентов без мужского фактора бесплодия. После оплодотворения методом ИКСИ повышаются риски задержки роста плода, а также чаще наблюдается рождение детей с низкой массой тела по сравнению беременностями в результате ЭКО.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, фактор бесплодия, интрацитоплазматическая инъекция (ИКСИ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), акушерские осложнения, исходы беременности.

Введение: Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) ооцитов человека «суспензией» сперматозоидов нашло широкое применение в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и привело к рождению первых детей «из пробирки». Однако в случаях, когда в образце эякулята отмечалась низкая концентрация или слабая подвижность сперматозоидов, достичь успешного оплодотворения не удавалось. В ряде исследований была показана низкая частота оплодотворения, а также его полное отсутствие в 40% циклов ЭКО, особенно у пар, где мужчины имели низкие показатели спермограммы [1].

С 1992 года для улучшения результативности программ с мужским фактором бесплодия в клиническую практику ВРТ был введен метод инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ). Сообщалось, что частота оплодотворения после ИКСИ была значительно выше и составляла 44% против 18% после субзональной инсеминации (СУЗИ). Также, было установлено, что иммобилизация сперматозоида путем неполного перетирания хвоста о дно чашки Петри, позволяет повысить частоту оплодотворения в ИКСИ до 82% [1].

В результате усовершенствования данной техники, выбор метода оплодотворения в пользу ИКСИ в клинической практике заметно возрос. По мировым данным национальных и региональных реестров, с 1997 по 2004 гг. доля использования метода ИКСИ в среднем увеличилась с 39,6 до 58,9% [2]. В 2017 году, по данным Международного Комитета по Мониторингу ВРТ, частота применения метода ИКСИ составила 69,3%, варьируя в разных странах от 62,1 до 90,1% [3].

Показаниями к проведению оплодотворения методом ИКСИ являются:

1) Мужской фактор бесплодия: олигозооспермия, астенозооспермия, тератозооспермия, смешанный антиглобулиновый тест (МАР-тест), криптозооспермия, азооспермия, материал, полученный в результате инвазивных вмешательств (testicular sperm aspiration – TESA, testicular sperm extraction – TESE и др.);

2) Немужской фактор бесплодия: предыдущие неудачные попытки ЭКО, дисморфизмы ооцитов, размороженные ооциты, преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А), созревание ооцитов in-vitro [1].

Причиной активного выбора данного метода оплодотворения специалистами ВРТ является увеличение частоты оплодотворения при проведении программ по лечению бесплодия. Согласно научным данным, в 5-15% случаев наблюдается полное отсутствие оплодотворения (ПОО) в циклах ЭКО [4]. По данным ряда исследований, метод ИКСИ значительно снижает вероятность ПОО по сравне-

нию с ЭКО и достоверно увеличивает частоту оплодотворения [4-7].

При этом, данные национального реестра США [8] и 155 клиник ВРТ Южной Америки [9] показывают, что в циклах без мужского фактора эффективность метода ЭКО выше по сравнению с ИКСИ. Ретроспективное исследование ряда клиник Австралии также показало более высокую результативность циклов ЭКО по сравнению с ИКСИ [10], а данные опубликованные в Великобритании в 2020 г. наоборот, свидетельствуют об отсутствии достоверной разницы между методами оплодотворения ЭКО и ИКСИ в циклах с немужским фактором [11].

Опубликован ряд работ, в которых показано, что у женщин, достигших беременности в результате проведения программ ЭКО/ИКСИ, частота акушерских осложнений – преждевременные роды, гестационный сахарный диабет, задержка роста плода (ЗРП), преждевременное излитие околоплодных вод и другие – выше, чем в общей популяции при естественном зачатии [12-14]. Исследование K. Nouri и др. показало, что у детей, рожденных после программ ИКСИ, значительно ниже средний вес в сравнении с ЭКО и детьми, зачатыми естественным путем [15].

Необходимо отметить, что с появлением технологий витрификации ооцитов и ПГТ-А, показания к ИКСИ расширились. Данные Центра по контролю и профилактике заболеваний США показывают, что в 60-72% случаев в клиниках ВРТ в циклах без мужского фактора бесплодия использовалось оплодотворение методом ИКСИ [16]. В некоторых клиниках Ближнего Востока существует практика использования ИКСИ в 100% случаях независимо от показаний [17].

В Институте Репродуктивной Медицины (ИРМ) г. Алматы, Казахстан прослеживается тенденция увеличения доли программ в сторону ИКСИ. Так, в 2006 году доля циклов ИКСИ составляла 26%, а к 2018 году она возросла до 66,5%. При выборе метода оплодотворения в программах ВРТ перевес часто на стороне ИКСИ, поскольку такого рода предпочтение отражает желание как врачей, так и бесплодных пар с целью оптимизации результатов программ ВРТ.

Цель исследования – определить эффективность программ ВРТ после оплодотворения методом ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия, а также установить влияние метода оплодотворения на исходы беременности в программах ВРТ.

Материалы и методы: Проведен сравнительный анализ эффективности программ ЭКО и ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия в рамках одноцентрового, ретроспективного, рандомизированного исследования. Проанализированы данные пациентов, проходивших программы ЭКО/ИКСИ с 2012 по 2018 год в ИРМ Алматы.

При проведении ретроспективного исследования были обработаны медицинские карты пациентов, а также данные медицинской информационной системы. Было проанализировано 2505 «свежих» программ, удовлетворяющих критериям включения в исследование, из которых 1693 (67,5%) после проведения оплодотворения методом ЭКО и 812 (32,5%) методом ИКСИ с последующим проведением переноса эмбрионов в полость матки на пятые сутки развития.

Анализируемые данные включали: анамнез, возраст пациентов, количество полученных ооцитов, количество зрелых ооцитов (циклы ИКСИ), частоту нормального оплодотворения, выход blastocyst, данные и результаты

переноса эмбрионов, частота клинической беременности ЧКБ, ранние потери беременности и живорождение. С целью исключить влияние репродуктивного возраста женщин, исследуемую группу разделили на возрастные категории: <35 и ≥35 лет.

Критериями исключения были определены: мужской фактор бесплодия в анамнезе пары, циклы с ПГТ-А, циклы, где на трансвагинальной пункции фолликулов (ТВПФ) получено <5 ооцитов, программы с отсроченным переносом или перенос в криоцикле, крио ооциты и оплодотворение ЭКО и ИКСИ в одной программе.

Проанализированы данные о неонатальных осложнениях: ЗРП, низкая масса тела (НМТ) при рождении, преждевременные роды у пациентов, прошедших программы ЭКО или ИКСИ. В связи с тем, что не все пациенты, успешно прошедшие программу ВРТ продолжили наблюдение за течением беременности в ИРМ, когорта пациентов на данном этапе анализа значительно сократилась, и в результате, на акушерском этапе было проанализировано 340 медицинских карт, из которых 172 после программы ЭКО и 168 после ИКСИ. Ограничения исследования: на акушерском этапе при проведении анализа развития осложнений во время беременности, когорта пациенток не была поделена на возрастные категории, в связи с маленьким объемом выборки.

Рост фолликулов контролировали с помощью вагинального ультразвукового исследования (УЗИ). Спустя 36-38 ч. после введения триггера ХГч проводили ТВПФ. В зависимости от истории болезни пациентов оплодотворение проводили методом ЭКО или ИКСИ, спустя 3±1 ч. после забора ооцит-кумулюсных комплексов. Культивирование и все этапы эмбриологического протокола с ооцитами и эмбрионами проводили с использованием линейки сред ORIGIO (Дания). Перед проведением оплодотворения методом ИКСИ выполняли денудацию ооцитов от согопа radiata. Процедуру ИКСИ проводили в манипуляционной среде на инвертированном микроскопе Olympus IX73 (Olympus Corporation, Япония) при температуре нагревательной поверхности 37°C±0,5.

Оплодотворение методом ЭКО проводили через 3-4 часа после получения ооцитов. Оценку оплодотворения проводили через 16-18 часов после инсеминации/инъекции, на наличие двух пронуклеусов и двух полярных тел [18]. Нормально оплодотворенные зиготы культивировали в группах с использованием одноступенчатой среды в миниинкубаторах PLANER (Великобритания) в газовой фазе 6,0% CO₂, 5% O₂ и 89% N₂ до пятых суток развития.

На пятый день культивирования качество blastocyst оценивали по классификации Гарднера, в которой учитывается объем внутриклеточной массы, трофэктодермы и степень экспансии [19]. На перенос отбирали blastocyst только отличного и хорошего качества категории AA, AB, BA, BB, а оставшиеся blastocyst хорошего и отличного качества криоконсервировали на пятые и/или шестые сутки. Для витрификации blastocyst использовали наборы Cryotop® Vitrification Kit и открытые носители типа Cryotop® (Kitazato, Япония). Перенос эмбрионов в полость матки в обеих группах проводили на 5-й день культивирования в среде UTM™ (Origio, Дания) под контролем УЗИ.

Анализ на ХГч проводился на 14 день после переноса эмбрионов. При положительном результате (ХГч+), через 10 дней проводили УЗИ для визуализации плодного яйца и подтверждения клинической беременности. Результаты

данного исследования оценивали по следующим параметрам: частота нормального и аномального оплодотворения, частота формирования blastocyst, частота клинической беременности на перенос и частота живорождения.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного пакета для проведения статистического анализа STATISTICA v.10.0 для Windows. Для оценки достоверности различий между двумя выборочными распределениями полученные результаты сравнивали в подгруппах с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Полученные различия частот в выборочных распределениях для анализируемого признака при парных сравнениях, считали статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. При проведении данного исследования размер выборки предварительно не рассчитывали.

Включённые в исследование пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты: Клинико-эмбриологические результаты реализации программ ВРТ в рамках исследования представлены в таблице 1. Так, статистически значимой разницы в среднем возрасте пациенток в группах оплодотворения методами ЭКО или ИКСИ для обеих категорий женщин (<35 и ≥ 35 лет) отмечено не было ($p > 0,05$). В показателе среднее количество полученных ооцитов на ТВПФ не наблюдалось статистических различий в зависимости от возраста женщин и метода оплодотворения. Показатели частоты нормального оплодотворения в циклах без мужского фактора бесплодия показали достоверное увеличение частоты нормального оплодотворения после проведения ИКСИ в обеих возрастных группах (68,4 против 82,4% в группе <35 лет и 67,7 против 80,7% в группе ≥ 35 лет, $p < 0,001$). Частота аномального оплодотворения была достоверно выше после проведения ЭКО в обеих возрастных группах (9,3 против 2,5% в группе <35 лет и 8,9 против 2,4% в группе ≥ 35 лет, $p < 0,001$).

Таблица 1 – Клинико-эмбриологические результаты программ ВРТ у женщин различных возрастных групп в зависимости от метода оплодотворения

Показатели:	Возраст и метод оплодотворения в программах ВРТ					
	< 35		P-value	≥ 35		P-value
	ЭКО	ИКСИ		ЭКО	ИКСИ	
Средний возраст женщин (лет \pm SD)	29,2 \pm (3,29)	29,4 \pm (3,22)	0,2099	37,9 \pm (2,38)	37,9 \pm (2,31)	0,9971
Среднее количество ооцитов (\pm SD)	13,8 \pm (8,38)	11,8 \pm (7,12)	>0,05	9,1 \pm (5,73)	8,5 \pm (5,08)	> 0,05
Частота оплодотворения, %	68,4 (11235/16419)	82,4 (4123/5006)	< 0,001	67,7 (3147/4650)	80,7 (1392/1725)	< 0,001
Частота аномального оплодотворения, %	9,3 (1518/16419)	2,5 (125/5006)	< 0,001	8,9 (415/4650)	2,4 (42/1725)	< 0,001
Частота ПОО, %	1,1 (13/1182)	1,8 (10/544)	0,2141	5,8 (30/511)	4,5 (12/268)	0,4141
Частота формирования blastocyst, %	51,3 (5758/11235)	51,7 (2132/4123)	0,5096	50,1 (1576/3147)	46,8 (652/1392)	$\leq 0,05$
Частота отмены ET, %	4,2 (50/1182)	7,7 (42/544)	< 0,01	11,4 (58/511)	14,6 (39/268)	0,199

Выбор метода оплодотворения ооцитов в программах ВРТ не повлиял на частоту ПОО. При этом, у пациенток старшего репродуктивного возраста (≥ 35 лет) ПОО встречалось чаще при любом методе оплодотворения (5,8% после ЭКО и 4,5% после ИКСИ) по сравнению с женщинами до 35 лет (1,1% после ЭКО и 1,8% после ИКСИ). Однако статистических различий между группами ЭКО и ИКСИ не обнаружено.

Частота формирования blastocyst была достоверно выше в группе женщин ≥ 35 лет после проведения ЭКО по сравнению с ИКСИ (50,1 против 46,8%, $p \leq 0,05$). Анализ частоты формирования blastocyst в группе женщин <35 лет не показал достоверного увеличения в зависимости от метода оплодотворения (51,3 против 51,7%, $p > 0,05$).

Оценка частоты отмены переносов в программах ВРТ при сравнении различных методов оплодотворения в циклах без мужского фактора бесплодия показал статистически значимое увеличение частоты отмен у женщин <35 лет в группе

ИКСИ по сравнению с ЭКО (7,7 против 4,2%, $p < 0,01$). Хотя у женщин ≥ 35 лет, данный показатель был выше (14,6% после ИКСИ против 11,4% после стандартного ЭКО), достоверной разницы в зависимости от метода оплодотворения в данной возрастной группе не наблюдалось ($p > 0,05$).

Данные исследования показали, что метод оплодотворения в программах ВРТ (ЭКО или ИКСИ, в циклах без мужского фактора бесплодия) не повлиял на показатель ЧКБ в обеих возрастных группах, статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Эффективность программ ВРТ у женщин различных возрастных групп в зависимости от метода оплодотворения

Показатель живорождения (рисунок 1) при проведении программы ЭКО или ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия не показал достоверного увеличения в зависимости как от метода оплодотворения, так и от возраста женщин ($p > 0,05$).

Результаты анализа неонатальных осложнений выявили статистически значимые различия в частоте ЗРП ($p < 0,001$) и НМТ при рождении ($p \leq 0,05$) в зависимости от способа оплодотворения. Так, риск ЗРП и НМТ при рождении были достоверно выше при наступлении беременности после ИКСИ (беременность после ИКСИ: риск ЗРП – 44,1%, НМТ – 16,7%; беременность после ЭКО: риск ЗРП – 20,9%, НМТ – 6,9%) (таблица 2). Не обнаружено достоверных различий ($p > 0,05$) в частоте преждевременных родов после проведения программ ЭКО или ИКСИ. Когорта пациенток для оценки неонатальных осложнений не была поделена на возрастные категории, в связи с маленьким объёмом выборки.

Таблица 2 – Частота неонатальных осложнений у обследованных женщин после проведения оплодотворения методом ЭКО или ИКСИ

Неонатальные осложнения	Программы		P-value
	ЭКО	ИКСИ	
Низкая масса тела при рождении, %	6,9 (6/86)	16,7 (14/84)	$\leq 0,05$
Задержка роста плода, %	20,9 (18/86)	44,1 (37/84)	$< 0,001$
Преждевременные роды, %	3,5 (3/86)	4,8 (4/84)	0,6783

Обсуждение: Анализ полученных результатов показал статистически значимое увеличение частоты оплодотворения после ИКСИ по сравнению с ЭКО. Полученные данные согласуются с опубликованными результатами, где уровень оплодотворения после ИКСИ был достоверно выше ($p < 0,001$), чем при классическом ЭКО, и составил 67,5 против 47,8%, соответственно [6]. В другом исследовании в результате проведения программ ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста в циклах без мужского фактора бесплодия частота оплодотворения также была достоверно выше после ИКСИ и составила 71% против 50% после оплодотворения методом ЭКО [20].

Проведенный анализ показал, что после ЭКО частота аномального оплодотворения статистически выше, чем после ИКСИ. Это можно объяснить особенностью метода, т.к. при стандартной инсеминации вероятность полиспермии возрастает ($p < 0,001$).

В исследовании 1547 программ ЭКО и ИКСИ без мужского фактора бесплодия частота ПОО в циклах ЭКО составила 17,5%, по сравнению с 4,8% при оплодотворении методом ИКСИ [7]. Однако при анализе результатов 155 клиник Латинской Америки не было выявлено различий в частоте ПОО между методами оплодотворения в циклах с немужским фактором (ЭКО – 3,37%, ИКСИ – 4,49%) [9].

В данном исследовании частота формирования blastocyst при сравнении различных методов оплодотворения в циклах без мужского фактора бесплодия была достоверно выше ($p \leq 0,05$) в группе женщин ≥ 35 лет после проведения ЭКО по сравнению с ИКСИ. При этом, в группе женщин < 35 лет достоверного увеличения показателя частоты формирования blastocyst не наблюдалось. Полученные результаты согласуются с опубликованными ранее данными, где не наблюдалось достоверных различий в частоте достижения до blastocyst после ЭКО (54,4%) в сравнении с группой, где

проводилось оплодотворение методом ИКСИ (53,3%) [21].

Сообщалось, что женщинам старшего репродуктивного возраста при проведении программ ВРТ рекомендуется, независимо от фактора бесплодия, проводить оплодотворения методом ИКСИ, так как с увеличением возраста количество и качество получаемых ооцитов заметно снижается [22]. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании на сиблинговых ооцитах пациентов старше 38 лет не было выявлено никаких значительных различий в частоте оплодотворения, выходе бластоцист и ЧКБ в зависимости от метода оплодотворения [23].

Анализ результатов данного исследования также показал, что частота случаев отмены переносов вследствие низкого качества бластоцист или остановки эмбрионов в развитии статистически значимо увеличивается ($p < 0,01$) у женщин < 35 лет в группе ИКСИ по сравнению с ЭКО. Однако в программах ВРТ у женщин ≥ 35 лет достоверного ($p > 0,05$) увеличения частоты отмены переносов в зависимости от метода оплодотворения не наблюдалось. Данный показатель был выше после проведения ИКСИ, чем после стандартного ЭКО. Отмечено, что ИКСИ – инвазивная процедура, при которой ооцит может быть оплодотворен сперматозоидом более низкого качества и впоследствии это может повлиять на дальнейшее развитие эмбриона, в то время как обычное ЭКО – результат естественного отбора сперматозоидов. Альтернативная причина – вероятность дегенерации ооцита во время проведения микроманипуляции в результате механической травмы, попадания излишков среды или воздействия токсичных компонентов различных синтетических сред, применяемых для программы ИКСИ.

В нашем исследовании показатели ЧКБ между ЭКО и ИКСИ в обеих возрастных группах статистически не отличались. В исследовании J.L. Yovich и др. также не были выявлены статистические различия ($p = 0,104$) между показателями ЧКБ после ЭКО и ИКСИ (36,1 против 51,7%) [7].

Одним из ключевых показателей эффективности программ ВРТ является частота живорождения. Анализ результатов данного исследования не выявил достоверных различий по данному показателю между группами ЭКО и ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия. Данные Европейского ретроспективного мультицентрового исследования программ ВРТ у женщин с нормальным гормональным ответом показали, что частота живорождения после ЭКО статистически не отличалась ($p = 0,8$) и составила 35% против 34% после оплодотворения методом ИКСИ [24].

Вопрос эффективности и пользы повсеместного применения метода ИКСИ независимо от анамнеза неоднократно поднимался в научных сообществах. Так, в заключении Американского Общества Репродуктивной Медицины говорится, что рутинное использование ИКСИ не имеет эффективности у пациентов с немужским фактором бесплодия, за исключением тех, у кого в анамнезе были случаи неудачного оплодотворения после ЭКО [25]. Более высокие финансовые затраты пациентов на проведение ИКСИ – другой важный аспект, который необходимо учитывать при планировании программы ВРТ. Кроме того, время, затрачиваемое эмбриологом на проведение ИКСИ, значительно больше, чем на оплодотворение методом ЭКО.

Анализ акушерских осложнений показал, что угроза раннего самопроизвольного патологического прерывания беременности наблюдается в 43-55% случаев у женщин после проведения программы ВРТ по сравнению с 20% женщин со спонтанно наступившей беременностью. Авторами было показано влияние возраста и лечения методами ВРТ на развитие осложнений. Так, у беременных женщин ≥ 35 лет в 1,55 раза увеличивается вероятность угрозы раннего самопроизвольного патологического прерывания, а при достижении беременности с помощью ВРТ вероятность развития данного осложнения увеличивается в 2,34 раза. При оценке риска развития ЗРП не наблюдалось статистически значимых отличий у женщин различных возрастных групп в зависимости от выбора способа оплодотворения ($p > 0,05$)

[26]. Согласно проведенному нами исследованию, частота акушерских осложнений достоверно чаще ($p < 0,001$) возникла у женщин после оплодотворения ИКСИ по сравнению с программой ЭКО.

В ряде работ сообщается, что у детей, рожденных в программах ВРТ, наблюдаются более высокие риски гипотрофии, недоношенности, перинатальной заболеваемости и смертности, а также врожденных пороков развития по сравнению с детьми, рожденными после спонтанной беременности. У родительских пар с диагнозом бесплодие в анамнезе риск развития врожденных аномалий у детей, рожденных в программах ВРТ увеличивается на 30-40% по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем, где этот показатель составляет 25% [27-28]. Все еще окончательно не ясно, связано ли увеличение рисков возникновения врожденных пороков после программ ВРТ с причинами бесплодия, возрастом пациентов, генетикой или выбранным методом оплодотворения. Повышенный уровень соматических заболеваний (например, сердечно-сосудистых), может отмечаться и у детей после ВРТ, однако у большинства детей, рожденных после программ ВРТ, не выявлено каких-либо соматических патологий [29-30]. В одном из исследований говорится, что возможными причинами увеличения частоты различных нарушений у детей, рожденных после ВРТ, являются патологические изменения в репродуктивных системах родителей. То есть, нарушения у детей, рожденных после ВРТ, вызваны экспрессией определенных генов, которая и передается с половыми клетками. Это доказывает отсутствие влияния программ ВРТ на увеличения заболеваемости у детей. Так, частота врожденных дефектов у бесплодных пар, которым удалось добиться беременности без ВРТ, почти такая же, как у пар, в которых беременность наступила после лечения в клинике.

Также было показано, что именно нарушения репродуктивной функции у бесплодных пар, а не методы оплодотворения, являются причиной увеличения различных нарушений у детей, рожденных после ВРТ [31]. Однако данные по этому вопросу не однозначны, так при анализе частоты врожденных пороков развития у детей после ЭКО по сравнению с самопроизвольными беременностями не было выявлено факторов, которые бы свидетельствовали об отрицательном влиянии методов ВРТ. Наоборот, в исследовании, где сравнивали детей, рожденных после естественной беременности и программ ЭКО/ИКСИ, доля больных детей, кому потребовалось последующее проведение различных хирургических вмешательств с дальнейшей госпитализацией, была выше после ВРТ [32].

Опубликованные данные настолько противоречивы, что в настоящее время трудно определить, увеличиваются ли указанные риски вследствие лечения с помощью ВРТ (результат гормональной стимуляции, микро-манипуляций с гаметамы, проведения оплодотворения ЭКО или ИКСИ, культивирования *in vitro*, витрификация) или это результат патологических изменений в репродуктивной функции бесплодных пар (возраст, нарушения в кариотипе, нарушения гаметогенеза, проблемы с вынашиванием и т.д.).

Заключение: Анализ полученных результатов показал, что в циклах, исключая мужской фактор бесплодия, оплодотворение методом ИКСИ повышает частоту оплодотворения, но при этом не влияет на исход программы ВРТ. Рекомендуется пересмотреть рутинное применение ИКСИ в циклах без мужского фактора бесплодия и по другим показаниям. При планировании программы ВРТ необходимо информировать пациентов относительно рисков каждого из методов оплодотворения и дополнительных финансовых расходов при выполнении процедуры ИКСИ. Так, у беременных женщин после оплодотворения методом ИКСИ в программах без мужского фактора бесплодия увеличиваются риски развития ЗРП и НМТ ребёнка при рождении. Поэтому целесообразно включать таких пациенток в группу риска для определения тактики антенатального наблюдения и предупреждения осложнений.

ЕРЛЕР ФАКТОРЫСЫЗ ЦИКЛДАРДАҒЫ ЭКҰ VS. ИКСИ. РЕПРОДУКТИВТІК МЕДИЦИНА ИСТИТУТЫНЫҢ ТӘЖІРИБЕСІ.

Т.М. Джусубалиева¹, К.А. Бекзатова¹, С.И.Тевкин¹, Л.Г. Баймурзаева¹, М.С.Шишиморова¹

¹Репродуктивтік Медицина Институты, Алматы, Қазақстан Республикасы

Аңдатпа

Өзектілігі: Ооцит цитоплазмасына сперматозоидты енгізу әдісі (ИКСИ), бедеуліктің ерлер факторы бар пациенттерді емдеу әдісі ретінде қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) саласында клиникалық тәжірибеге енгізілді. Бүгінгі күнге дейін ИКСИ әдісінің артықшылығына қатысты біртұтас ғылыми консенсус жоқ, бедеуліктің ерлер факторы жоқ циклдегі стандартты ЭКҰ-мен салыстырғанда, сондай-ақ бұл әдіспен ұрықтандырудың жүктіліктің ағымы мен нәтижелеріне қарама-қайшы деректер келтірілген.

Мақсаты: Бедеуліктің ерлер факторы жоқ циклдарда ИКСИ арқылы ұрықтанғаннан кейін ҚРТ бағдарламаларының тиімділігін анықтау, сондай-ақ ҚРТ бағдарламаларында ұрықтандыру әдісінің жүктілік нәтижелеріне әсерін анықтау.

Әдістер: Репродуктивтік Медицина Институтында (Алматы, Қазақстан) 2012-2018 жылдар аралығында емделген пациенттердің 340 медициналық картасы мен бедеуліктің ерлер факторы жоқ циклдардағы 2505 «қатырылмаған» ЭКҰ және ИКСИ бағдарламасының тиімділігіне салыстырмалы талдау жүргізілді. Зерттеу тобы екі жас санатына бөлінді: below 35 және above 35 жас.

Нәтижелер: Бағдарламалардың тиімділігінің нәтижелерін талдау ЭКҰ-мен салыстырғанда ИКСИ арқылы ұрықтандыру жиілігінің айтарлықтай жоғарылағанын көрсетті, below 35 жаста асқан әйелдерде – 82,36 қарсы 68,43%-ға, сондай-ақ above 35 жас – 80,7 қарсы 67,68%, сәйкесінше ($p < 0,001$). Жүктіліктің клиникалық көрсеткіштерін салыстыру кезінде ЭКҰ немесе ИКСИ-ден кейін 35 жастағы топта сәйкесінше 46,02-ге қарсы 50,62% -ға және әйелдерге 35-44,1%-ға қарсы 43,05%-ға қарсы статистикалық айырмашылықтар болған жоқ. Тірі туылғандардың жиілігі below 35 жас тобында 32,54-ке қарсы 33,62%-ды, әйелдерде above 35-тен 24,88-ға қарсы 28,31% құрады. ИКСИ ұрықтандыру кезінде, бедеуліктің ерлер факторы жоқ циклдарда пациенттерде туу салмағының төмендігі және ұрықтың өсуінің тежелуі сияқты асқынулар айтарлықтай жиі байқалады.

Қорытынды: Алынған нәтижелерді талдау бедеуліктің ерлер факторын қоспағандағы циклдарда ИКСИ әдісімен ұрықтандыру жиілігін арттыратынын, бірақ ҚРТ бағдарламасының нәтижесіне әсер етпейтінін көрсетті. Ерлер бедеулік факторы және басқа да қажетті көрсеткіштері жоқ пациенттерде ИКСИ әдісін қолдануды қайта қарау ұсынылады. Жүкті әйелдерде ИКСИ әдісімен ұрықтандырудан кейін ұрықтың өсуінің тежелу қаупі артады, сондай-ақ ЭКҰ бағдарламасында жүктілікке қол жеткізген әйелдермен салыстырғанда дене салмағы төмен балалардың туылуы жиі кездеседі.

Түйінді сөздер: қосалқы репродуктивті технологиялар, бедеулік факторы, интрацитоплазмалық инъекция (ИКСИ), экстракорпоралдық ұрықтандыру (ЭКҰ), акушерлік асқынулар, жүктілік ағымы, жүктіліктің нәтижесі.

Кіріспе: Адам ооцитін экстракорпоральды ұрықтандыру (ЭКҰ) әдісімен бедеулікті шәует жасушасының «суперспензиясымен» емдеу көмекші репродуктивті технологиялар (КРТ) бағдарламасында кеңінен қолданылады және «сынама арқылы» алғашқы балалардың туылуына алып келді. Алайда, шәует үлгісінің төмен шоғырлануы немесе әлсіз қозғалмалылығы байқалады, сәтті ұрықтандыруға қол жеткізу мүмкін болмайтын. Зерттеулер қатарында ұрықтандырудың төмен жиілігі, сондай-ақ ЭКҰ циклдерінің 40% толық болмауы, әсіресе ерлердің шәует граммасының [1] көрсеткіштері төмен жұптарда көрсетілді.

1992 жылдан бастап белсіздік факторы бар бағдарламалардың нәтижелігін жақсарту үшін, КРТ емханалық тәжірибесіне ооцит цитоплазмасына шәует жасушасын инъекциялау (ОЦШИ) әдісі енгізілді. ОЦШИ кейін ұрықтандыру жиілігі айтарлықтай жоғары болды және қосалқы аймақтық инсеминациялаудан (ҚОАИ) кейін 18% салыстырғанда 44% құрады. Сондай-ақ құйрықты Петри тостағанының түбін толық үйкемеу арқылы шәует жасушасын шашырата отырып, ОЦШИ-да ұрықтандыру жиілігін 82% [1] дейін көтеруге болады.

Аталған техниканы жетілдіру нәтижесінде емханалық тәжірибеде ОЦШИ пайдасына ұрықтандыру әдісін таңдау айтарлықтай өсті. Ұлттық және аймақтық тізімдердің әлемдік деректері бойынша 1997 жылдан 2004 жж. аралығында ОЦШИ әдісін пайдалану үлесі орташа алғанда 39,6-дан 58,9% -ға дейін өсті [2]. 2017 жылғы КРТ Мониторинг жөніндегі халықаралық комитет деректері бойынша ОЦШИ әдісін қолдану жиілігі 69,3%, әр елде 62,1-дан 90,1%-ға дейін құбылады [3].

ОЦШИ әдісімен ұрықтандыру жүргізу көрсеткіштері мыналар:

1) Белсіздік факторы: олигозооспермия, астенозооспермия, тератозооспермия, аралас антиглобулинді тест (МАР-тест), криптозооспермия, азооспермия, инвазиялық араласу нәтижесінде алған материал (testicular sperm aspiration – TESA, testicular sperm extraction – TESE және т.б.);

2) Ерлер емес белсіздік факторы: ЭКҰ алдыңғы сәтсіз әрекеттері, ооциттердің дисморфизмі, ерітілген ооциттер, анеуплоидиядағы алдын ала имплантталған генетикалық тестілеу (ПГТ-А), in-vitro ооциттердің пісіп жетілуі [1].

КРТ мамандарының ұрықтандырудың осы әдісін белсенді таңдаудағы себебі – белсіздікті емдеу бағдарламасын жүргізу кезінде ұрықтандыру жиілігін ұлғайту. Ғылыми деректерге сәйкес, 5-15% жағдайда ЭКҰ циклдерінде ұрықтандырудың толық болмауы (ҰТБ) байқалады [4]. Бірқатар зерттеу деректеріне сәйкес, ОЦШИ әдісі ЭКҰ-мен салыстырғанда ҰТБ ықтималын айтарлықтай төмендетеді және ұрықтандыру жиілігін анық ұлғайтады [4-7].

Бұл ретте АҚШ ұлттық тізілімінің [8] және Оңтүстік Америка КРТ 155 емханасының деректері көрсеткендей, ерлер факторы жоқ циклдерде ЭКҰ әдісінің тиімділігі ОЦШИ-мен салыстырғанда жоғары. Австралияның бірқатар емханасын ретроспективті зерттегенде ОЦШИ-мен

салыстырғанда ЭКҰ циклдерінің анағұрлым жоғары нәтижелігін көрсетті [10], ал 2020 жылы Ұлыбританияда жарияланған деректер керісінше ерлер емес факторы бар циклдерде ЭКҰ және ОЦШИ ұрықтандыру әдістерінің арасында анық айырмашылықтың жоқ екенін білдіреді [11].

Бірқатар жарияланған жұмыс көрсеткендей, ЭКҰ/ОЦШИ бағдарламаларын жүргізу нәтижесінде жүкті болған әйелдердің акушерлік асқыну жиілігі – мерзімінен бұрын босану, гестациялық қант диабеті, ұрық дамуының кешігуі (ҰДК), қағанақ суының мерзімінен бұрын ағылуы және басқасы – табиғи жолмен ұрықтану кезіндегі жалпы популяцияда жоғары [12-14]. К. Nouri зерттеуі және басқасы көрсеткендей, ОЦШИ бағдарламаларынан кейін туылған балалардың орташа салмағы ЭКҰ-мен және табиғи жолмен ұрықтанған балалармен салыстырғанда айтарлықтай төмен [15].

Ооциттерді витрификациятау технологияларының және ПГТ-А пайда болуымен ОЦШИ-ға көрсеткіштер кеңейді. АҚШ Ауруларды бақылау және алдын алу орталығының деректері көрсеткендей, КРТ емханаларында 60-72% жағдайда белсіздік факторы жоқ циклдерде ОЦШИ әдісімен ұрықтандыру пайдаланылды [16]. Таяу Шығыстың кейбір емханаларында көрсетімдерге қарамастан 100% жағдайда ОЦШИ пайдалану тәжірибесі бар [17].

Қазақстан, Алматы қаласындағы Репродуктивтік Медицина институтында (РМИ) бағдарлама үлесін ОЦШИ жағына қарай ұлғайту үрдісі байқалады. Мысалы, 2006 жылы ОЦШИ циклдерінің үлесі 26%, 2018 жылға қарай ол 66,5% өсті. КРТ бағдарламаларында ұрықтандыру әдісін таңдаған кезде, көбіне ОЦШИ жағына басым тартады, себебі мұндай таңдау КРТ бағдарламаларының нәтижелерін оңтайландыру мақсатында дәрігерлердің де, бедеу жұптардың да қалауын көрсетеді.

Зерттеу мақсаты – белсіздік факторы жоқ циклдерде ОЦШИ әдісімен ұрықтандырудан кейін КРТ бағдарламаларының тиімділігін анықтау, сондай-ақ ұрықтандыру әдісінің КРТ бағдарламаларындағы жүктілік нәтижесіне әсерін белгілеу.

Материалдар және әдістер: Бір орталықты, ретроспективті, рандомизацияланған зерттеу аясында белсіздік факторы жоқ циклдерде ЭКҰ және ОЦШИ бағдарламаларының тиімділігіне салыстырмалы талдау жасалды. 2012 жылдан 2018 жылдар аралығында Алматы қаласында РМИ-да ЭКҰ/ОЦШИ бағдарламасынан өткен пациенттердің деректеріне талдау жасалды.

Ретроспективті зерттеу жүргізу кезінде пациенттердің медициналық карталары, сондай-ақ медициналық ақпараттық жүйенің деректері өңделді. Зерттеуге қосу критерийлеріне сәйкес келетін 2505 «жаңа» бағдарламаға талдау жасалды, олардың 1693-не (67,5%) ЭКҰ әдісімен ұрықтандыру жүргізгеннен кейін және 812 (32,5%) ОЦШИ әдісімен дамудың бесінші тәулігіне жатыр қуысына эмбрионды бұдан кейін тасымалдай отырып талдау жасалды.

Талдау жасалатын деректерге мыналар кіреді: анамнез, пациенттің жасы, алған ооциттердің саны, жетілген ооциттердің саны (ОЦШИ циклдері), қалыпты ұрықтандыру жиілігі, бластоцист шығуы, эмбриондарды тасымалдау деректері мен нәтижелері, емханалық жүктілік жиілігі (ЕЖЖ), жүктілікті ерте жоғалту және тірі туу. Әйелдердің репродуктивті жасына әсер етуді болдырмау мақсатында, зерттеу жүргізілетін топты <35 және ≥35 жас санатына бөлді.

Болдырмау критерийлері анықталды: жұп анамнезінде белсіздік факторы, ПГТ-А бар циклдер, фолликулдардың трансқынаптық пункциясында <5 ооцит келетін циклдер, тасымалдауы кейінге қалдырылған бағдарламалар немесе криоциклдегі тасымал, бір бағдарламада крио ооциттер және ЭКҰ және ОЦШИ ұрықтандыру.

Нәрестелік асқынулар туралы деректерге талдау жасалды: ҰҚД, туған кезде дененің аз салмағы (ДАС), ЭКҰ немесе ОЦШИ бағдарламасынан өткен пациенттердің мерзімінен бұрын босануы. Осыған байланысты, КРТ бағдарламасынан сәтті өткен пациенттердің барлығы РМИ-да жүктілік кезінде қаралуды жалғастырған жоқ, талдаудың осы кезеңінде пациенттердің когортасы айтарлықтай қысқарды және нәтижесінде акушерлік кезеңде 340 медициналық картаға талдау жасалды, олардың 172-не ЭКҰ бағдарламасынан кейін және 168-не ОЦШИ-дан кейін. Зерттеудегі шектеулік: жүктілік кезінде асқынудың дамуына талдау жүргізу кезінде акушерлік кезеңде іріктеудің шағын көлеміне байланысты пациенттердің когортасы жас санатына бөлінген жоқ.

Фолликулдың өсуін қынаптық ультрадыбыстық зерттеудің (УДЗ) көмегімен бақыланды. ХГч триггерін жүргізгеннен кейін 36-38 сағат өткен соң ТВПФ жүргізілді. Пациенттердің ауру тарихына байланысты ұрықтандыру ооцит-кумуляс кешендерін алғаннан кейін 3±1 сағаттан соң ЭКҰ немесе ОЦШИ әдісімен жүргізілді. Өсіруді және ооциттері мен эмбриондары бар эмбриологиялық хаттаманың барлық кезеңін ORIGIO (Дания) орта желісін пайдалана отырып жүргізді. ОЦШИ әдісімен ұрықтандыруды жүргізер алдында ооциттерді corona radiata жалаңаштауды орындады. ОЦШИ рәсімін Olympus IX73 (Olympus Corporation, Жапония) инверттелген микроскопта манипуляциялық ортада беті 37°C±0,5 қыздырылған температурада жүргізді.

ЭКҰ әдісімен ұрықтандыруды ооциттерді алғаннан кейін 3-4 сағаттан соң жүргізді. Ұрықтандыруды бағалауды инсеминациядан/инъекциядан кейін 16-18 сағаттан соң екі пронуклеус пен екі полярлы дененің бар жоғына жүргізді [18]. Қалыпты ұрықтанған жасушаны дамудың бесінші тәулігіне дейін 6,0% CO₂, 5% O₂ және 89% N₂ газ фазасында PLANER (Ұлыбритания) миниинкубаторындағы бір сатылы органы пайдалана отырып топтарға таратты.

Таратудың бесінші күні бластоцист сапасын Гарднер жіктмесіне сәйкес бағалады, онда жасуша ішіндегі салмақтың, трофэктодерманың көлемі және экспансия сатысы ескеріледі [19]. Тасымалдауға AA, AB, BA, BB санатындағы сапасы жоғары және жақсы бластоциттерді ғана іріктелді, ал сапасы жоғары және жақсы қалған бластоцисттерді бесінше және/немесе алтыншы тәулікте криоконсервіледі. Бластоцисттерді витрификациятау үшін, Cryotop® Vitriification Kit жинағы мен Cryotop® (Kitazato, Жапония) түріндегі ашық тасығыштарды пайдаланды. Эмбриондарды екі топтағы жатыр қуысына тасымалдауды УДЗ бақылауымен UTM™ (Origio, Дания) ортада таратудың 5-ші күні жүргізді.

ХГч талдау эмбриондарды тасымалдағаннан кейін 14-күнге жасалды. Нәтиже оң болса (ХГч+), ұрық жұмыртқасын қарап, емханалық жүктілікті растау үшін УДЗ жүргізгеннен кейін 10 күннен соң. Аталған зерттеу нәтижелерін мына параметрлер бойынша бағалады: қалыпты және ауытқымалы ұрықтандыру жиілігі, бластоцистті қалыптастыру жиілігі, тасымалдауға емханалық жүктілік

жиілігі және тірі туу жиілігі.

Деректерді статистикалық өңдеу Windows үшін STATISTICA v.10.0 статистикалық талдау жүргізетін бағдарламалық пакетті пайдалана отырып орындалды. Екі іріктемелі үлестіру арасындағы айырмашылықтардың шынайылығын бағалау үшін, алған нәтижелерді Студент t-критерийі қолданылған вариациялық статистиканың қалыпты әдістерінің көмегімен шағын топтарда салыстырды. Жұпты салыстыруда талдау жасалатын белгі үшін іріктемелі үлестірудегі жиіліктердің алған айырмашылығы $p \leq 0,05$ мәнділігі деңгейінде статистикалық түрде анық болып есептелді. Аталған зерттеуді жүргізу кезінде іріктеме мөлшері алдын ала есептелген жоқ.

Зерттеуге қосылған пациенттерді зерттеуге қатысуға ақпараттық келісім берді.

Нәтижелер: Зерттеу аясында КРТ бағдарламаларын іске асырудың емханалық-эмбриологиялық нәтижелері 1-кестеде көрсетілген. Мысалы, әйелдердің екі санаты үшін ЭКҰ немесе ОЦШИ әдістерімен ұрықтандыру топ-

тарында пациенттердің орташа жасындағы (<35 және ≥ 35 жас) статистикалық маңызды айырмашылық ($p > 0,05$) белгіленген жоқ. Көрсеткіште ТВПФ-да алған ооциттердің орташа саны әйелдер жасына және ұрықтандыру әдісіне байланысты статистикалық айырмашылық байқалған жоқ. Белсіздік факторы жоқ циклдерде қалыпты ұрықтандыру жиілігінің көрсеткіштері жасқа байланысты екі топта ОЦШИ жүргізгеннен кейін қалыпты ұрықтандыру жиілігінің анық ұлғаюын көрсетті (<35 жас тобында 82,4% қарағанда 68,4 және ≥ 35 жас тобында 80,7% қарағанда 67,7, $p < 0,001$).

1-кесте – Жасқа қарай әртүрлі топтардағы әйелдердің КРТ бағдарламаларының емханалық-эмбриологиялық нәтижелері ұрықтандыру әдісіне байланысты.

Көрсеткіштер:	КРТ бағдарламаларындағы ұрықтандыру жасы және әдісі					
	< 35		P-value	≥ 35		P-value
	ЭКҰ	ОЦШИ		ЭКҰ	ОЦШИ	
Әйелдердің орташа жасы (лет \pm SD)	29,2 \pm (3,29)	29,4 \pm (3,22)	0,2099	37,9 \pm (2,38)	37,9 \pm (2,31)	0,9971
Ооциттердің орташа саны (\pm SD)	13,8 \pm (8,38)	11,8 \pm (7,12)	>0,05	9,1 \pm (5,73)	8,5 \pm (5,08)	> 0,05
Ұрықтандыру жиілігі, %	68,4 (11235/16419)	82,4 (4123/5006)	< 0,001	67,7 (3147/4650)	80,7 (1392/1725)	< 0,001
Ауытқымалы ұрықтандыру жиілігі, %	9,3 (1518/16419)	2,5 (125/5006)	< 0,001	8,9 (415/4650)	2,4 (42/1725)	< 0,001
ҰТБ жиілігі, %	1,1 (13/1182)	1,8 (10/544)	0,2141	5,8 (30/511)	4,5 (12/268)	0,4141
Бластоцист қалыптастыру жиілігі, %	51,3 (5758/11235)	51,7 (2132/4123)	0,5096	50,1 (1576/3147)	46,8 (652/1392)	\leq 0,05
ЕТ болдырмау жиілігі, %	4,2 (50/1182)	7,7 (42/544)	< 0,01	11,4 (58/511)	14,6 (39/268)	0,199

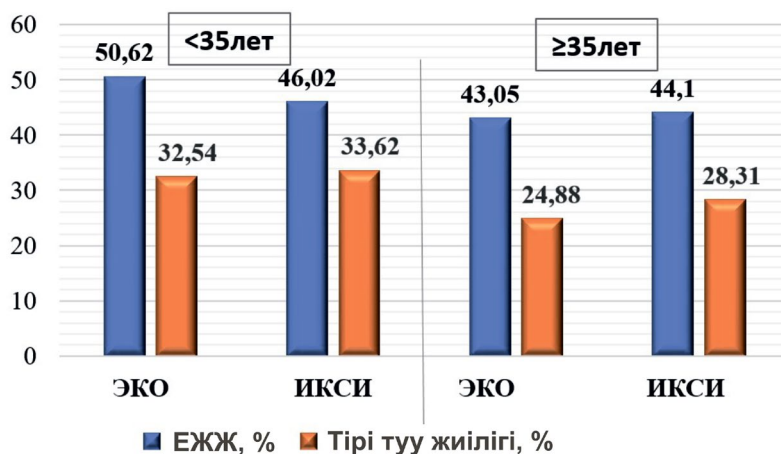
КРТ бағдарламаларында ооциттерді ұрықтандыру әдісін таңдағанда ҰТБ жиілігіне әсер еткен жоқ. Бұл ретте репродуктивті үлкен жастағы пациенттерде (≥ 35 жас) ҰТБ 35 жасқа дейінгі әйелдермен салыстырғанда (ЭКҰ кейін 1,1% және ОЦШИ кейін 1,8%) кез келген ұрықтандыру әдісі кезінде (ЭКҰ кейін 5,8% және ОЦШИ кейін 4,5%) жиі кездеседі. Алайда ЭКҰ және ОЦШИ топтарының арасындағы статистикалық айырмашылықтар байқалған жоқ.

Бластоцистті қалыптастыру жиілігі ОЦШИ-мен салыстырғанда (46,8% қарағанда 50,1, $p \leq 0,05$) ЭКҰ жүргізгеннен кейін ≥ 35 жастағы әйелдер тобында анық жоғары. ≥ 35 жастағы әйелдер тобындағы бластоцистті қалыптастыру жиілігін талдау ұрықтандыру әдісіне байланысты анық ұлғайтылғанын көреткен жоқ (51,7% қарағанда 51,3, $p > 0,05$).

Белсіздік факторы жоқ циклдерде ұрықтандырудың әртүрлі әдістерін салыстырған кезде КРТ бағдарламаларында тасымалдауды болдырмау жиілігін бағалау ЭКҰ-мен (4,2% қарағанда 7,7, $p < 0,01$) салыстырғанда ОЦШИ тобында <35 жастағы әйелдерде болдырмау жиілігінің статистикалық маңызды ұлғаюын көрсетті. <35 жастағы әйелдерде аталған

көрсеткіш жоғары болса да (қалыпты ЭКҰ кейін 11,4% қарағанда ОЦШИ кейін 14,6%), аталған жас тобында ұрықтандыру әдісіне байланысты анық айырмашылық байқалған жоқ ($p>0,05$).

Аталған зерттеу көрсеткендей, КРТ бағдарламаларында (ЭКҰ немесе ОЦШИ, белсіздік факторы жоқ циклдерде) ұрықтандыру әдісі жасқа байланысты екі топтағы ЕЖЖ көрсеткішіне әсер еткен жоқ, статистикалық маңызды айырмашылық анықталған жоқ ($p>0,05$) (1-сурет).



1-сурет – Ұрықтандыру әдісіне байланысты жасқа қарай әртүрлі топтағы әйелдердің КРТ бағдарламасының тиімділігі

Белсіздік факторы жоқ циклдерде ЭКҰ немесе ОЦШИ бағдарламасын жүргізу кезінде тірі туу көрсеткіші (1-сурет) ұрықтандыру әдісіне де, сондай-ақ әйелдердің жасына да байланысты анық ұлғаюды көрсеткен жоқ ($p>0,05$).

Нәрестелік асқынуга жасалған талдау нәтижелері туылған кезде ҰДК ($p<0,001$) және ($p\leq 0,05$) ДАС жиілігіндегі статистикалық айырмашылықтар ұрықтандыру тәсіліне байланысты. Мысалы, туылу кезінде ҰДК және ДАС қаупі ОЦШИ кейін жүктілік басталған кезде анық жоғары (ОЦШИ кейін жүктілік: ҰДК қаупі 44,1%, ДАС – 16,7%; ЭКҰ кейін жүктілік: ҰДК қаупі – 20,9%, ДАС – 6,9%) (2-кесте). ЭКҰ немесе ОЦШИ бағдарламаларын жүргізгеннен кейін мерзімінен бұрын босану жиілігінде ($p>0,05$) анық айырмашылықтар табылған жоқ. Нәрестелік асқынуды бағалау үшін пациенттердің когортасы іріктеменің шағын көлеміне байланысты жас санатына бөлінген жоқ.

2-кесте – ЭКҰ немесе ОЦШИ әдісімен ұрықтандыруды жүргізгеннен кейін тексерілген әйелдердің нәрестелік асқынулар жиілігі

Нәрестелік асқыну	Бағдарламалар		P-value
	ЭКҰ	ОЦШИ	
Туылу кезіндегі дененің аз салмағы, %	6,9 (6/86)	16,7 (14/84)	$\leq 0,05$
Ұрықтың дамуын кешіктіру, %	20,9 (18/86)	44,1 (37/84)	$< 0,001$
Мерзімінен бұрын босану, %	3,5 (3/86)	4,8 (4/84)	0,6783

Талқылау: Алған нәтижелерді талдағанда ЭКҰ-мен салыстырғанда ОЦШИ кейін ұрықтандыру жиілігінің статистикалық маңызды ұлғайтылғанын көрсетті. Алған деректер жарияланған нәтижелермен келісіледі, мұндағы ОЦШИ кейін ұрықтандыру деңгейі классикалық ЭКҰ-ға қарағанда анық жоғары ($p<0,001$) және сәйкесінше 47,8% қарағанда 67,5 құрайды [6]. КРТ бағдарламаларын жүргізу нәтижесінде белсіздік факторы жоқ циклдерде басқа зерттеуде репродуктивті үлкен жастағы әйелдерде ұрықтандыру жиілігі де ОЦШИ кейін анық жоғары және ЭКҰ әдісімен ұрықтандырудан кейін 50% қарағанда 71% құрайды [20].

Жасалған талдау көрсеткендей, ЭКҰ кейін ауытқыма-лы ұрықтандыру жиілігі ОЦШИ кейін болатын ұрықтан-

дыруға қарағанда статистикалық тұрғыдан жоғары. Бұл жағдайды әдістің ерекшелігімен түсіндіруге болады, себебі қалыпты инсеминациялау кезінде полиспермия ықтималы өседі ($p<0,001$).

Белсіздік факторы жоқ ЭКҰ және ОЦШИ 1547 бағдарламасының зерттеуінде ЭКҰ циклдерінде ҰТБ жиілігі ОЦШИ әдісімен ұрықтандыру кезіндегі 4,8% салыстырғанда 17,5% [7]. Алайда Латын Америкасының 155 емханасының нәтижелеріне талдау жүргізу кезінде ерлер емес факторы бар циклдерде (ЭКҰ – 3,37%, ОЦШИ – 4,49%) ұрықтандыру әдістерінің арасындағы ҰТБ жиілігінде айырмашылықтар анықталды [9].

Аталған зерттеуде белсіздік факторы жоқ циклдерде ұрықтандырудың әртүрлі әдістерін салыстыру кезінде

бластоцисттерді қалыптастыру жиілігі ОЦШИ-мен салыстырғанда ЭКҰ жүргізгеннен кейін ≥ 35 жастағы әйелдер тобында анық жоғары ($p \leq 0,05$). Бұл ретте ≥ 35 жастағы әйелдер тобында бластоцистті қалыптастыру жиілігі көрсеткішінің анық ұлғайғаны байқалған жоқ. Алған нәтижелер бұған дейін жарияланған деректермен келісіледі, мұнда ОЦШИ әдісімен ұрықтандыру (53,3%) жүргізілген топпен салыстырғанда ЭКҰ (54,4%) кейін бластоцистке дейін қосымша өсу жиілігінде анық айырмашылықтар байқалған жоқ [21].

Репродуктивті үлкен жастағы әйелдерге КРТ бағдарламаларын жүргізу кезінде бедеулік факторына қарамастан, ОЦШИ әдісімен ұрықтандыру жүргізуге кеңес беріледі, себебі жас ұлғайған сайын алатын ооциттердің саны мен сапасы айтарлықтай төмендейді [22]. Алайда жасы 38 асқан пациенттердің сиблинкті ооциттеріне жасалған рандомизацияланған бақыланатын зерттеуде ұрықтандыру әдісіне байланысты ұрықтандыру жиілігінде, бластоцисттердің және ЕЖЖ шығуында айтарлықтай ешқандай айырмашылық табылған жоқ.

Аталған зерттеу нәтижелеріне жасалған талдау көрсеткендей, бластоцисттер сапасының төмен болуы немесе эмбриондар дамуының тоқтатуы салдарынан тасымалды болдырмау жағдайларының жиілігі ЭКҰ-мен салыстырғанда ОЦШИ тобында < 35 жастағы әйелдерде статистикалық маңызды ұлғаяды ($p < 0,01$). Алайда КРТ бағдарламаларында < 35 жастағы әйелдерде ұрықтандыру әдісіне байланысты тасымалды болдырмау жиілігінің анық ұлғаяуы ($p > 0,05$) байқалған жоқ. Аталған көрсеткіш стандартты ЭКҰ-ға қарағанда ОЦШИ жүргізілгеннен кейін жоғары болды. ОЦШИ – ооцит сапасы анағұрлым нашар шәует жасушасымен ұрықтандырылған және салдарынан эмбрионның бұдан кейін дамуына әсер етуі мүмкін инвазивті рәсім, ал әдеттегі ЭКҰ – шәует жасушасын табиғи жолмен іріктеу нәтижесі. Балама себеп – механикалық жаракат, орта қалдығының түсуі немесе ОЦШИ бағдарламасы үшін қолданылатын әртүрлі синтетикалық орталардың уытты компоненттерінің әсер етуі нәтижесінде микроманипуляция жүргізу кезінде ооциттің дегенерациялану ықтималы.

Біздің зерттеуде жасқа байланысты екі топта ЭКҰ және ОЦШИ арасындағы ЕЖЖ көрсеткіші статистикалық тұрғыдан айырмашылығы жоқ. J.L. Yovich зерттеуінде және т.б. ЭКҰ және ОЦШИ (51,7% қарағанда 36,1) кейін ЕЖЖ көрсеткіштерінің арасындағы статистикалық айырмашылықтар ($p = 0,104$) табылған жоқ [7].

КРТ бағдарламалары тиімділігінің негізгі көрсеткіштерінің бірі тірі туу жиілігі болып табылады. Аталған зерттеу нәтижелеріне жасалған талдау белсіздік факторы жоқ циклдерде ЭКҰ және ОЦШИ топтарының арасындағы осы көрсеткіш бойынша нақты айырмашылықтарды анықтаған жоқ. Гормондық жауабы қалыпты әйелдердегі КРТ бағдарламаларын еуропалық ретроспективті мультиорталық зерттеу деректері ЭКҰ кейін тірі туу жиілігі статистикалық тұрғыдан ерекшеленбегенін ($p = 0,8$) көрсетті және ОЦШИ әдісімен ұрықтандырудан кейін 34% қарағанда 35% құрады [24].

ОЦШИ әдісін кеңінен қолданудың тиімділігі мен пайдасы туралы мәселе анамнезге қарамастан ғылыми қоғамдастықтарда бірнеше рет көтерілген. Мысалы,

Америкалық Репродуктивті Медицина Қоғамының қорытындысында, анамнезінде ЭКҰ кейін сәтсіз ұрықтандыру жағдайлары болған адамдарды қоспағанда, ОЦШИ-ді күнделікті пайдаланса, ерлер емес белсіздік факторы бар пациенттерде тиімділігі жоқ деп айтылады [25]. ОЦШИ жүргізуге арналған пациенттердің анағұрлым жоғары қаржылық шығыны - КРТ бағдарламасын жоспарлау кезінде ескеру қажет тағы бір маңызды аспект. Бұдан басқа, эмбриологтың ОЦШИ жүргізуге жұмсайтын уақыты ЭКҰ әдісімен ұрықтандыруға қарағанда едәуір көп.

Акушерлік асқынуларды талдау көрсеткендей, жүктіліктің өздігінен ерте патологиялық үзілуі қаупі жүктілікті күтпеген әйелдердің 20% салыстырғанда КРТ бағдарламасын жүргізгеннен кейін әйелдерде 43-55% жағдайда байқалатынын көрсетті. Авторлар жас мөлшерінің және КРТ әдістерімен емдеудің асқынудың дамуына әсерін көрсетті. Мысалы, ≥ 35 жастағы жүкті әйелдерде өздігінен ерте патологиялық үзілу қаупі 1,55 есеге артады, ал КРТ көмегімен жүктілікке жеткен кезде бұл асқынудың даму ықтималы 2,34 есеге артады. ҰДК даму тәуекелін бағалау кезінде ұрықтандыру тәсілін таңдауға байланысты әртүрлі жас топтарындағы әйелдерде статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалған жоқ ($p > 0,05$) [26]. Біз жүргізген зерттеуге сәйкес, акушерлік асқынудың жиілігі ЭКҰ бағдарламасымен салыстырғанда ОЦШИ-ді ұрықтандырғаннан кейін әйелдерде едәуір жиі ($p < 0,001$) пайда болды.

Бірқатар жұмыста КРТ бағдарламаларында туылған балалардың гипотрофия, шала туылу, перинаталдық сырқаттанушылық және өлім-жітім, сондай-ақ күтпеген жүктіліктен кейін туған балалармен салыстырғанда туа біткен даму кемістіктері жоғары қаупі байқалады. Анамнезінде бедеулік диагнозы қойылған ата-аналарда табиғи жолмен туылған балалармен салыстырғанда ауытқулардың даму қаупі 30-40% артады, бұл көрсеткіш 25% құрайды [27-28]. КРТ бағдарламасынан кейін туа біткен ақаулардың пайда болу қаупінің артуы пациент бедеулігінің себептеріне, жасына, генетикасына немесе ұрықтандырудың таңдалған әдісіне қатысының бар-жоғы әлі нақты белгісіз. Соматикалық аурулардың (мысалы, жүрек-қан тамырлары) жоғары деңгейі КРТ кейінгі балаларда да байқалуы мүмкін, алайда КРТ бағдарламасынан кейін туған балалардың көпшілігінде қандай да бір соматикалық патологиялар анықталған жоқ [29-30]. Зерттеулердің бірінде КРТ кейін туылған балалардағы әртүрлі бұзушылықтар жиілігінің жоғарылауының ықтимал себептері ата-аналардың репродуктивті жүйелеріндегі патологиялық өзгерістер болып табылады. Яғни, КРТ кейін туылған балалардағы бұзушылықтар жыныстық жасушалармен берілетін белгілі бір гендердің экспрессиясынан туындайды. Бұл КРТ бағдарламасының балалардағы сырқаттанушылықтың өсуіне әсерінің жоқтығын дәлелдейді. Сонымен, КРТ-сыз жүктілікке қол жеткізе алатын бедеу жұптардағы туа біткен ақаулардың жиілігі емханада емделгеннен кейін жүктілік пайда болған жұптармен бірдей.

Сондай-ақ, КРТ кейін туылған балалардағы әртүрлі бұзушылықтардың көбеюіне себеп ұрықтандыру әдістері емес, бедеу жұптардағы репродуктивті функцияның бұзылуы деп көрсетілген [31]. Алайда, бұл мәселе бойынша деректер бір мәнді емес, сонымен ЭКҰ кейін балалар-

дың туа біткен даму ақауларының жиілігін талдау кезінде өздігінен болатын жүктілікпен салыстырғанда КРТ әдістерінің теріс әсерін көрсететін факторлар анықталған жоқ. Керісінше, табиғи жүктіліктен және ЭКОО/ОЦШИ бағдарламаларынан кейін туған балаларды салыстырған зерттеуде әрі қарай емдеуге жатқыза отырып, әртүрлі хирургиялық араласуларды бұдан кейін жүргізуді қажет еткен науқас балалардың үлесі КРТ кейін жоғары болды [32].

Жарияланған деректердің қарама-қайшы болғаны соншалық, қазіргі уақытта аталған қауіптің КРТ (гормондық ынталандыру, гаметалармен микро-манипуляциялар, ЭКҰ немесе ОЦШИ ұрықтандыруды жүргізу, *in vitro* тарату, витрификациялау нәтижесі) көмегімен емдеу салдарынан ұлғайғанын анықтау қиын немесе бұл бедеу жұптардың репродуктивті функциясындағы патологиялық өзгерістердің нәтижесі (жасы, кариотиптегі бұхушылықтар, гаметогенездің бұзылуы, жүктілік проблемалары және т.б.).

Қорытынды: Алған нәтижелерге жасалған талдау көрсеткендей, белсіздік факторын болдырмайтын циклдерде ОЦШИ әдісімен ұрықтандырудың ұрықтандыру жиілігін арттыратынын, бірақ бұл ретте КРТ бағдарламасының нәтижесіне әсер етпейтінін көрсетті. Белсіздік факторы жоқ циклдерде ОЦШИ-дің күнделікті қолданылуын қайта қарауға кеңес беріледі. КРТ бағдарламасын жоспарлау кезінде пациенттерді ұрықтандыру әдістерінің әрқайсысының тәуекеліне және ОЦШИ рәсімін орындау кезінде қосымша қаржылық шығысқа қатысты хабардар ету қажет. Мысалы, ОЦШИ әдісімен ұрықтандырудан кейін жүкті әйелдерде бедеулік факторы жоқ бағдарламаларда бала туылса, ҰДК және ДАС даму қаупі артады. Сондықтан да, антенатальды бақылау тактикасын анықтау және асқынулардың алдын алу үшін мұндай пациенттерді қауіп тобына қосқан жөн.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Pereira N., Palermo G. Intracytoplasmic sperm injection. Indications, Techniques and Applications. / ed. Palermo G.D., Sills E.S. – 1st ed. – Springer, Cham, 2018. – P. 9-14. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-70497-5>.
2. Wyns C., Gliozheni O., Hambartsoumian E., Strohmmer H., Petrovskaya E., Tishkevich O., Bogaerts K., Wyns C., Balic D., Antonova I., Pelekanos M., Rezabek K., Markova J., Lemmen J., Söritsa D., Gissler M., Pelkonen S., Pessione F., De Mouzon J., Tandler A., Kalantaridou S., Urbancsek J., Kosztolanyi G., Bjorgvinsson H., Mocanu E., Cloherty J., Scaravelli G., De Luca R., Lokshin V., Karibayeva S., Magomedova V., Bausyte R., Masliukaite I., Schilling C., Calleja-Agius J., Moshin V., Motrenko Simic T., Vukicevic D., Smeenk J. M. J., Petanovski Z., Romundstad L.B., Janicka A., Calhaz-Jorge C., Mesquita Guimaraes J. M., Laranjeira A. R., Rugescu I., Doroftei B., Korsak V., Radunovic N., Tabs N., Virant-Klun I., Saiz I.C., Prados Mondéjar F., Bergh C., Weder M., Buttarelli M., Primi M., Ryan H., Baranowski R., Gryshchenko M., Bergh C., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Kupka M.S., Motrenko T., Rugescu I., Smeenk J., Tandler-Schneider A., Vidakovic S., Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE // *Hum. Reprod. Open.* – 2020. – Vol. 2020(3). – P. 1-17. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa032>.
3. Adamson G.D., Zegers F., de Mouzon J., Ishihara O., Dyer S., Banker M., Chambers G., Kupka M. ICMART Preliminary World Report 2017. – June 26-July 1, 2021. – P. 5. <https://www.icmartivf.org/wp-content/uploads/ICMART-ESHRE-WR2017-Preliminary.pdf>.
4. Krog M., Prior M., Carlsen E., Loft A., Forman J., Pinborg A., Andersen A. N. Fertilization failure after IVF in 304 couples – A case-control study on predictors and long-term prognosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 184. – P. 32-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.037>.
5. Abbas A.M., Hussein R.S., Elsenity M.A., Samaha I.I., El Etriby K.A., Abd El-Ghany M.F., Khalifa M.A., Abdelrheem S.S., Ahmed A.A., Khodry M.M. Higher clinical pregnancy rate with in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in treatment of non-male factor infertility: Systematic review and meta-analysis // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 49(6). – P. 1010706. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101706>.
6. Johnson L.N., Sasson I.E., Sammel M.D., Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100(3). – P. 704-711. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.038>.
7. Yovich J.L., Conceicao J.L., Marjanovich N., Ye Y., Hinchliffe P.M., Dhaliwal S.S. Keane K.N. An ICSI rate of 90% minimizes complete failed fertilization and provides satisfactory implantation rates without elevating fetal abnormalities // *Reprod. Biol.* – 2018. – Vol. 18(3). – P. 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2018.05.002>.
8. Boulet S.L., Mehta A., Kissin D.M., Warner L., Kawwass J.F., Jamieson D.J. Trends in Use of and Reproductive Outcomes Associated With Intracytoplasmic Sperm Injection // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313(3). – P. 255. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17985>.
9. Schwarze J., Jeria R., Crosby J., Villa S., Ortega C., Pommer R. Is there a reason to perform ICSI in the absence of male factor? Lessons from the Latin American Registry of ART // *Hum. Reprod. Open.* – 2017. – Vol. 2017(2). – P. 1-5. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox013>.
10. Sustar K., Rozen G., Agresta F., Polyakov A. Use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in normospermic men may result in lower clinical pregnancy and live birth rates // *Austral. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – Vol. 59(5). – P. 706-711. <https://doi.org/10.1111/ajo.13004>.
11. Supramaniam P.R., Granne I., Ohuma E.O., Lim L.N., Mcveigh E., Venkatakrishnan R., Becker C.M., Mittal M. ICSI does not improve reproductive outcomes in autologous ovarian response cycles with non-male factor subfertility // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35(3). – P. 583-594. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez301>.

12. Pinborg A., Wennerholm U.B., Romundstad L.B., Loft A., Aittomaki K., Söderström-Anttila V., Nygren K.G., Hazekamp J., Bergh C. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have an adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Upd.* – 2013. – Vol. 19. – P. 87-104. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms044>.
13. Sullivan-Pyke C.S., Senapati S, Mainigi M.A., Barnhart K.T. In vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. // *Seminars Perinatol.* – 2017 – Vol. 41(6). – S. 345-353. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.001>.
14. Kamath M.S., Kirubakaran R., Mascarenhas M., Sunkara S.K. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. // *Reprod. BioMed. Online.* – 2018 – Vol. 36(1). – P. 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.009>.
15. Nouri K., Ott, J., Stoegbauer L., Pietrowski D., Frantal S., Walch, K. Obstetric and perinatal outcomes in IVF versus ICSI-conceived pregnancies at a tertiary care center - a pilot study // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11(1). – P. 1-6. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-84>.
16. Dieke A.C., Mehta A., Kissin D.M., Nangia A.K., Warner L., Boulet S.L. Intracytoplasmic sperm injection use in states with and without insurance coverage mandates for infertility treatment, United States, 2000–2015 // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 109(4). – P. 691-697. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.027>.
17. Dyer S., Chambers G., De Mouzon J., Nygren K., Zegers-Hochschild F., Mansour R., Ishihara O., Banker M., Adamson G. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010 // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31(7). – P. 1588-1609. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew082>.
18. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators // *Reprod. BioMed. Online.* – 2017. – Vol. 35(5). – P. 494-510. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.015>.
19. Balaban B., Brisson D., Calderon G., Catt J., Conaghan J., Cowan L., Ebner T., Gardner D., Hardarson T., Lundin K., Cristina Magli M., Mortimer D., Mortimer S., Munne S., Royere D., Scott L., Smits J., Thornhill A., Van Blerkom J., Van Den Abbeel E. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26(6). – P. 1270-1283. <https://doi.org/10.1093/humrep/der037>.
20. Farhi J., Cohen K., Mizrahi Y., Weissman A., Razieli A., Orvieto R., Should ICSI be implemented during IVF to all advanced-age patients with non-male factor subfertility? // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 17(1). – P. 1-5. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0474-y>.
21. Wang C., Buyalos R., Hubert G., Shamonki M., Blastocyst euploidy rates are not affected by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) versus conventional insemination // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 116(3). – P. e144. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.400>.
22. Neri Q., Rosenwaks Z., Palermo G. To ICSI or Not to ICSI // *Seminars Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 33(02). – P. 092-102. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1546825>.
23. Haas J., Miller T. E., Nahum R., Aizer A., Kirshenbaum M., Zilberberg E., Lebovitz O., Orvieto R. The role of ICSI vs. conventional IVF for patients with advanced maternal age—a randomized controlled trial // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 38(1). – P. 95-100. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01990-5>.
24. Drakopoulos P., Garcia-Velasco J., Bosch E., Blockeel C., De Vos M., Santos-Ribeiro S., Makrigiannakis A., Tournaye H., Polyzos N. P. ICSI does not offer any benefit over conventional IVF across different ovarian response categories in non-male factor infertility: a European multicenter analysis // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2019. – Vol. 36(10). – P. 2067-2076. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01563-1>.
25. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor indications: a committee opinion // *Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 114(2). – P. 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.032>.
26. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Прилуцкая С.Г. Беременность после ЭКО: факторы риска развития акушерских осложнений // *Проблемы репродукции.* – 2020 – Т.26, № 2. – С. 120-131 [Podzolkova N.M., Skvorcova M.Yu., Priluckaya S.G. Beremennost' posle E'KO: faktory riska razvitiya akusherskix oslozhenij // *Problemy reprodukcii.* – 2020 – Т.26 №2. – С. 120-131 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro202026021120>.
27. Кешишян Е. С., Царегородцев А. Д., Зиборова М. И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2014 – Т. 59, №5. – С. 15-25. [Keshishyan E.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. Sostoyanie zdorov'ya i razvitie detej, rozhdennyh posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* – 2014 - Т.59, №5. - С. 15-22 (in Russ.)]. <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/230>.
28. Whitelaw N., Bhattacharya S., Hoad G., Horgan G. W., Hamilton M. and Haggarty P. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29(7). – P. 1452-1458. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu094>.
29. Bouillon C., Fauque P. [Follow-up of children conceived by assisted reproductive technologies (in French)] // *Archives de Pédiatrie.* – 2013. - Vol. 20(5). – P. 575-579. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.02.003>.
30. Simpson J. Birth defects and assisted reproductive technologies // *Seminars Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 19(3). – P. 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.01.001>.
31. Jaques A.M., Amor D.J., Baker H.G., Healy D.L., Ukoumunne O. C., Breheny S., Garrett C., Halliday J.L. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94(7). – P. 2674-2679. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.043>.
32. Rimm A.A., Katayama A.C., Katayama K.P. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2011. – Vol. 28(8). – P. 699-705. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9583-z>.

IVF VS. ICSI IN CYCLES EXCLUDING THE MALE FACTOR INFERTILITY: EXPERIENCE OF THE INSTITUTE OF REPRODUCTIVE MEDICINE

T.M. Jussubaliyeva¹, K.A. Bekzatova¹, S.I. Tevkin¹, L.G. Baimurzaeva¹,
M.S. Shishimorova¹

¹Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Relevance: Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) has been introduced into the clinical practice of assisted reproductive technologies (ART) as a treatment for patients with male factor infertility. Nowadays, there is no scientific consensus regarding the benefits of ICSI compared to standard IVF in non-male factor infertility cycles. Also, there is conflicting data on the effect of the fertilization method on the course and outcomes of pregnancies.

The study aimed to determine the effectiveness of ART programs after fertilization by ICSI in non-male factor infertility cycles and establish the effect of this insemination method on pregnancy outcomes.

Methods: We analyzed the results of 2505 fresh IVF/ICSI cycles with non-male factor infertility and 340 medical records of pregnancies in patients treated from 2012 to 2018 at the Institute of Reproductive Medicine (Almaty, Kazakhstan) to compare their effectiveness. The study cohort was divided into two age categories: below 35 and above 35 years of age.

Results: The performed analysis have shown a significant increase in the fertilization rate (FR) after ICSI compared to IVF in both female age categories ('below the age of 35': 82.36 vs. 68.43%, 'above the age of 35' – 80.7 vs. 67.68 %, respectively ($p < 0.001$)). The data demonstrated there was no statistical difference ($p > 0.05$) in the clinical pregnancy rate (CPR) between IVF and ICSI in both female age categories ('below the age of 35' – 46.02 vs. 50.62%, 'above the age of 35' – 44.1 vs. 43.05%, in IVF vs. ICSI, respectively). In addition, there was no statistical difference ($p > 0.05$) in the live birth rate in both female age categories ('below the age of 35' – 32.54 vs. 33.62%, 'above the age of 35' – 24.88 vs. 28.31%, in IVF vs. ICSI, respectively). It was also noted that in pregnancies resulting from non-male factor ICSI cycles, patients significantly more frequently ($p \leq 0.05$) experience natal complications such as low birth weight and fetal growth retardation (FGR).

Conclusion: In non-male factor cycles, the ICSI method increases the fertilization rate but does not affect the outcome of the ART cycle. We recommend reconsidering the routine use of ICSI in patients with non-male factor infertility and other indications for ICSI. In our study, the risks of fetal growth retardation or/and low birth weight were increased in pregnancies resulting from the ICSI cycle compared to women who achieved pregnancy after an IVF cycle.

Keywords: assisted reproductive technologies, infertility factor, intracytoplasmic injection (ICSI), in vitro fertilization (IVF), obstetric complications, pregnancy outcomes.

Данные авторов

Т.М. Джусубалиева – директор Института Репродуктивной Медицины, врач акушер-гинеколог высшей категории, кандидат медицинских наук, эксперт ВОЗ по репродуктивному здоровью, Алматы, Казахстан; jussubaliyeva.t@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0001-8194-764X>

К.А. Бекзатова – помощник генетика в лаборатории ПГД, в Институте Репродуктивной Медицины, Алматы, Казахстан; bekzatova.k@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0001-8495-647X>

С.И. Тевкин – кандидат биологических наук, эмбриолог лаборатории ВРТ, Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Казахстан, tevkins@rambler.ru / <https://orcid.org/0000-0003-4876-0327>

Л.Г. Баймурзаева – зав. поликлинического отделения, врач акушер-гинеколог высшей категории, Алматы, Казахстан baimurzaeva.l@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0003-4285-0823>

М.С. Шишиморова – канд. биол. наук, генетик, руководитель по науке Института репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан, shishimorova_m@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8957-2851>

Корреспондирующий автор: Бекзатова Камила Адидовна, bekzatova.k@irm.kz, ул. Толе би 99, Алматы 050012, Республика Казахстан.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова
научный дизайн – Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова
исполнение заявленного научного исследования – К.А. Бекзатова
интерпретация заявленного научного исследования – К.А. Бекзатова, С.И. Тевкин, Л.Г. Баймурзаева, М.С. Шишиморова
создание научной статьи – К.А. Бекзатова, С.И. Тевкин, Л.Г. Баймурзаева, М.С. Шишиморова

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование исследования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

УДК: 618.1

DOI: 10.37800/RM.1.2022.36-43

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ГЕМОСТАЗ

Г.Н. Балмагамбетова¹, А.С. Аймагамбетова², А.Н. Тримова¹, А.Г. Пак¹, В.В. Иванова¹¹НУО «Казахстанско-Российский Медицинский Университет», Алматы, Республика Казахстан²ТКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Республика Казахстан;

Аннотация

Актуальность: При возникновении массивных послеродовых кровотечений или кровотечения в ходе кесарева сечения нередко выполняется экстренная гистерэктомия, которая не только приводит к потере репродуктивной и менструальной функции, но и сопровождается значительными сдвигами в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, а также неблагоприятно влияет на кровоснабжение, иннервацию, лимфатическую систему малого таза. Поэтому с учётом этих недостатков в последние годы при кровотечениях используются перевязка маточных артерий, наложение гемостатических швов на матку различной модификации и эмболизация маточных сосудов.

Цель исследования – оценить качество жизни и состояние репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста после перенесенного хирургического гемостаза.

Методы: выполнен ретроспективный анализ 563 историй родов, состоявшихся в ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии» (Алматы, Казахстан) в 2015–2018 гг., в которых имело место наложение компрессионных и гемостатических швов. Проведено анонимное анкетирование женщин, перенесших хирургический гемостаз.

Результаты: Среди опрошенных 563 женщин, 234 (41,6%) женщины ответили утвердительно на вопрос «Изменилось ли качество Вашей жизни после наложения компрессионных гемостатических швов». Изменения касались нарушений со стороны менструального цикла (15,4%), психоэмоциональных расстройств (16,3%), вторичного бесплодия (15,7%). 329 женщин (58,4%) не отмечали существенных изменений в качестве жизни.

Заключение: По результатам опроса мы пришли к выводу, что необходимо обязательное информирование женщин о проведенном хирургическом гемостазе, их дальнейшее диспансерное наблюдение и полное клинико-лабораторное обследование.

Ключевые слова: послеродовые кровотечения, хирургический гемостаз, репродуктивная функция, компрессионные швы, гемостатические швы, качество жизни.

Введение: Акушерское кровотечение возникает до или после родов, однако больше случаев (80%) приходится на послеродовой период [1].

Проблема остановки акушерских кровотечений и надёжного гемостаза остаётся актуальной проблемой оперативного акушерства, поскольку кровотечения чаще всего приводят к материнской смертности. При возникновении массивных кровотечений после родов или в ходе кесарева сечения нередко выполняют экстренную гистерэктомию. Однако это не только приводит к потере репродуктивной и менструальной функции, но и сопровождается значительными сдвигами в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, а также оказывает неблагоприятное влияние на кровоснабжение, иннервацию, лимфатическую систему

малого таза [2]. Поэтому с учётом этих недостатков в последние годы при кровотечениях применяется хирургический гемостаз.

Согласно клиническому протоколу МЗРК No 17 от «8» декабря 2016 года «Послеродовое кровотечение», рекомендованы следующие методы хирургического гемостаза:

- перевязка маточных сосудов
- перевязка яичниковых артерий
- перевязка внутренних подвздошных артерий
- наложение гемостатических швов на матку по В-Lynch
- эмболизация сосудов малого таза [3].

Преимуществами гемостатических компрессионных швов являются:

- быстрота применения
- эффективность 90%
- отсутствие необходимости в специальном инструментарии.

Недостатки этого метода:

- прорезывание матки швами
- повреждение мочеточников
- облитерация цервикального канала
- образование биометрии
- образование синехий
- образование гематомы в области воронко-тазовых связок [4].

На данный момент опубликовано большое количество исследований, посвящённых гемостазу при акушерских кровотечениях и возможности сохранения фертильной и менструальной функции женщин после гемостаза. Одним из часто применяемых способов лечения послеродового кровотечения является наложение компрессионных и гемостатических швов на матку по методу В-Lynch и О'Лири. В настоящее время данные методы широко используются в органосохраняющей тактике при послеродовых маточных кровотечениях.

Поиск опубликованных источников по теме исследования был проведен по ключевым словам: послеродовые кровотечения, хирургический гемостаз, репродуктивная функция, компрессионные швы, гемостатические швы, качество жизни. Для литературного обзора авторами были использованы сборники научных конференций, научные статьи, доклады форумов и семинаров, посвященные состоянию репродуктивной системы женщин, перенесших хирургический гемостаз вышеуказанными методами.

Так, авторами из Казани в 2019 году сделан вывод о том, что постгеморрагическая анемия, длительный болевой синдром и низкая осведомлённость женщин о проведении им хирургического гемостаза по поводу акушерского кровотечения могут значительно снизить качество жизни женщин. Авторы отмечают необходимость подбора информирования женщин о технических особенностях проведенного оперативного вмешательства по поводу маточного кровотечения, целесообразности консультаций гематолога и терапевта для коррекции постгеморрагической анемии. В целях улучшения качества жизни и психологического статуса женщинам, перенесшим массивную кровопотерю, следует рекомендовать консуль-

тацию психолога через 3-6 месяцев после выписки из стационара [5].

В автореферате диссертации к.м.н. Н.С. Трифоновой на тему «Состояние репродуктивной системы женщин после органосохраняющих операций во время акушерских кровотечений» представлены следующие выводы:

1. При использовании хирургического гемостаза для остановки акушерских кровотечений происходит резкое изменение показателей кровотока в бассейнах внутренних подвздошных и маточных артерий. В раннем послеоперационном периоде у большинства оперированных женщин (90,5%) артериальный кровоток приобретает характеристики венозного. В дальнейшем происходит его восстановление в течение 30-60 дней.

2. При оценке эндокринных изменений у данной категории женщин было отмечено снижение уровня эстрогенов у 11,9% женщин, снижение уровня прогестерона – у 19,05% пациенток и у 65,4% рожениц отмечалась гипопролактинемия.

3. При УЗИ у 19% женщин было выявлено снижение толщины срединного маточного М-эха во второй фазе цикла (менее 9 мм), что свидетельствовало о снижении секреторной трансформации эндометрия и требовало соответствующей коррекции.

4. Менструальная функция восстановилась у всех женщин в течение 2-6 мес. (2,9±0,3 мес.).

5. При изучении характера менструальной функции было отмечено, что в 11,9% случаев имела место ановуляция, у 19,05% женщин была выявлена НЛФ, остальные (69,05%) имели двухфазный цикл.

6. При проведении гистероскопии у 14,8% пациенток были обнаружены внутриматочные синехии.

На основании этих выводов автором было предложено:

1. У женщин, перенесших хирургический гемостаз по поводу акушерского кровотечения необходимо начинать реабилитацию репродуктивной функции уже в раннем послеоперационном периоде. Основными моментами реабилитации следует считать полноценное лечение анемии и восстановление функций гипофиза, а также раннюю диагностику и терапию возможной патологии со стороны полости матки.

2. В позднем послеоперационном периоде необходим контроль за восстановлением кровообращения в бассейнах подвздошных и маточных артерий, которое обычно восстанавливается к 2 месяцам. При обнаружении гемодинамических нарушений (повышение индекса резистентности в сосудистом русле, уменьшение числа функционирующих сосудов миометрия и дефицит кровоснабжения субэндометриальной зоны), сохраняющихся более длительное время необходимо использовать вазоактивные препараты (кардиомагнил 0,75 г через один день через 30 минут после еды с 1-го по 21 день менструального цикла, курантил 0,025 г 3 раза в день в непрерывном режиме, трентал 0,4 г 2 раза в день в непрерывном режиме).

3. Через 6 месяцев после перенесенной операции показано проведение УЗИ для оценки состояния эндометрия с целью возможного выявления синехий полости матки. При обнаружении внутриматочных синехий показано проведение гистероскопии и лазерной деструкции их с помощью Nd-YaG-лазера с последующим применением общепринятой гормональной терапии.

4. При выявлении неполноценности секреторной трансформации эндометрия через 12-18 месяцев после операции (снижение толщины срединного маточного М-эха менее 9 мм) показано применение эстроген-гестагенных препаратов с усилением гестагенного эффекта во вторую фазу) [6].

В диссертационной работе И.М. Розенберг «Состояние репродуктивного, соматического и психологического здоровья женщин, переживших массивные акушерские кровотечения» были сделаны выводы о том, что после перенесенных массивных акушерских кровотечений у пациенток с сохранено маткой преобладают нарушения менструального цикла (61,5%) и бесплодие (41,2%), морфологической основой которых выступают структурно-функциональные нарушения эндометрия (хронический эндометрит, эндометриальные полипы, внутриматочные синехии) и гипофизарно-яичниковые эндокринопатии (вторичная аменорея центрального генеза – 45,8%, недостаточность лютеиновой фазы – 54,2%) [7].

Проведение лечебно-оздоровительных мероприятий у женщин в отдаленном периоде после массивной кровопотери в родах устраняет структурно-функциональные нарушения эндометрия (90,9%), восстанавливает нормальный ритм менструаций (85,2%), оптимизирует психологический статус (85,7%), обеспечивает наступление (85,7%) и благоприятное завершение желанной беременности (100,0%) [6].

Российские авторы М.Р. Канцурова и др. представили разбор клинического случая сохранности репродуктивной функции у женщины 38 лет после перенесенного хирургического гемостаза в связи с акушерским кровотечением. Ими проведено длительное клиническое наблюдение за пациенткой, в результате которого сделан вывод о том, что органосохраняющие методы хирургического гемостаза (в данном случае — перевязка внутренних подвздошных и яичниковых артерий с обеих сторон) не приводят к развитию ишемических изменений в детородном органе [8].

В настоящее время недостаточно изучен вопрос о глубине нарушений тканевой микроциркуляции и жизнеспособности тканей в различных слоях матки. Имеются единичные исследования по оценке морфологической и иммуногистохимической картины в тканях сохраненного репродуктивного органа. Вышесказанное является поводом для дальнейшего научного изучения этих изменений у женщин, перенесших в анамнезе хирургический гемостаз.

Цель исследования – оценить качество жизни и состояние репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста после перенесенного хирургического гемостаза.

Материалы и методы: С 2015 по 2018 годы в ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии» (ЦПиДКХ, Алматы, Казахстан) было наложено 968 компрессионных гемостатических швов пациенткам по поводу послеродовых кровотечений. Из них нам удалось произвести анкетирование 563 женщин (57%). Опрос 423 женщин произвести не удалось по различным причинам: в связи со сменой номера телефона, неправильно указанным номером телефонов в истории родов, отказом женщин от анкетирования.

Результаты: В таблице 1 представлен обзор применения метода компрессионных швов по Б-Линч и гемостатических швов по О'Лири в ЦПиДКХ с января 2015 по декабрь 2018 года.

Таблица 1 – Случаи наложения компрессионных швов по Б-Линч и гемостатических швов по О'Лири женщинам по поводу акушерских кровотечений на базе ЦПиДКХ с 2015 по 2018 гг.

Год	Б-линч	О'Лири	Б-линч + О'Лири	Всего
2015	61	103	59	223
2016	68	112	54	234
2017	73	108	51	232
2018	88	147	62	297
Итого	290	470	226	968

Таким образом, с 2015 по 2018 год мы можем проследить тенденцию к увеличению частоты наложения компрессионных гемостатических швов. Так, за 4 года исследования частота наложения компрессионных швов по Б-линч возросла на 30,6%, О'Лири – на 29,9%, Б-линч + О'Лири – на 4,8%.

В таблице 2 приведены результаты анкетирования 563 женщин, перенесших хирургический гемостаз по поводу акушерских кровотечений на базе ЦПиДКХ с января 2015 по декабрь 2018 года.

Таблица 2 – Результаты анкетирования 563 женщин, перенесших хирургический гемостаз на базе ЦПиДКХ в 2015-2018 гг.

Вопросы					Всего
Возраст	18-28 лет (68,2%)	29-43 лет (31,8%)			
Вы были проинформированы о наложении компрессионных гемостатических швов на матку во время/после оперативного вмешательства?	Да – 231 (41,1%)	Нет – 332 (58,9%)			563
С вами была проведена беседа на «понятном» Вам языке по поводу необходимости наложения компрессионных и гемостатических швов?	Да – 231 (41,1%)	Нет – 332 (58,9%)			563
Через какое время появились первые месячные после оперативного вмешательства?	До 6 месяцев – 381 (67,7%)	После 6 месяцев – 182 (32,3%)			563
Изменился ли менструальный цикл после оперативного вмешательства?	Да – 87 (15,4%)	Нет – 476 (84,6%)			563
Были ли беременности после оперативного вмешательства?	Да – 351 (62,3%)	Нет – 212 (37,7%)			563
Через какое время после операции наступила беременность?	В течение 1 года – 54 (15,4%)	В течение 2 лет – 157 (44,7%)	В течение 3 лет – 140 (39,9%)		351
Как протекала беременность?	Без осложнений – 302 (86,0%)	С осложнениями – 49 (14,0%)			351

Таблица 2 (продолжение)

Наблюдалось ли что-либо из нижеперечисленного во время последующих беременностей?	Ранние токсикозы – 42 (11,9%)	Кровотечения из половых путей в первой половине беременности – 11 (3,1%)				53
Беременность наступила?	Самостоятельно – 296 (84,3%)	ВРТ/ЭКО – 55 (15,7%)				351
Исход беременности?	Беременность закончилась родами – 199 (57%)		Иной исход беременности – 152 (43%)			351
	Самостоятельные роды – 23 (6,5%)	Кесарево сечение – 176 (50,1%)	Аборт – 115 (32,8%)	Замершая беременность – 16 (4,5%)	Самопроизвольный выкидыш – 21 (6%)	351
В каком сроке беременности произошли роды?	До 37 недели – 52 (26,2%)	После 37 недели – 147 (73,8%)				199
Были ли осложнения во время родов? (повторные кровотечения/разрывы)	Повторные кровотечения – 9 (4,5%)	Без осложнений – 190 (95,5%)				199
Изменилось ли качество Вашей жизни после операции?	Да – 234 (41,6%) 1) Изменение менструального цикла – 87 (15,4%) 2) Вторичное бесплодие – 55 (15,7%) 3) Психэмоциональные расстройства – 92 (16,3%) Нервозность – 9 (1,6%) Депрессия – 83 (14,7%) Нарушение либидо – 0	Нет – 329 (58,4%)				563
Всего	5140		444		5584	

Все опрошенные женщины были детородного возраста – от 18 до 43 лет. Из них, 384 женщины были в возрасте от 18 до 28 лет (68,2%) и 179 женщин – в возрасте от 29 до 43 лет (31,8%).

Из всех опрошенных женщин, 231 (41,1%) была проинформирована о наложении компрессионных гемостатических швов. 332 (58,9%) женщины не знали об этом факте.

Из всех анкетированных женщин, 381 (67,7%) отмечала восстановление менструального цикла в сроке до 6 месяцев, 182 (32,3%) женщины – после 6 месяцев.

Изменения менструального цикла отмечались у 87 (15,4%) женщин (рисунок 1). Изменения касались количества кровянистых выделений во время месячных (скудные/обильные), у части женщин стала присутствовать болезненность во время менструаций.

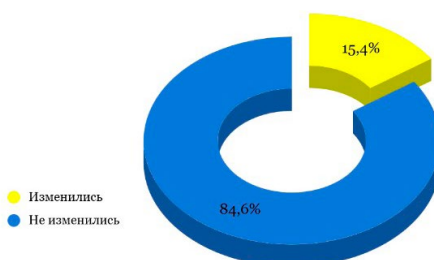


Рисунок 1 – Изменения менструального цикла у женщин после оперативного вмешательства

У 351 женщины (62,3%) были последующие беременности. Из них, у 54 (15,4%) беременность наступила в первый год после операции, у 157 (44,7%) – во второй год, у 140 (39,9%) – в третий год (рисунок 2).

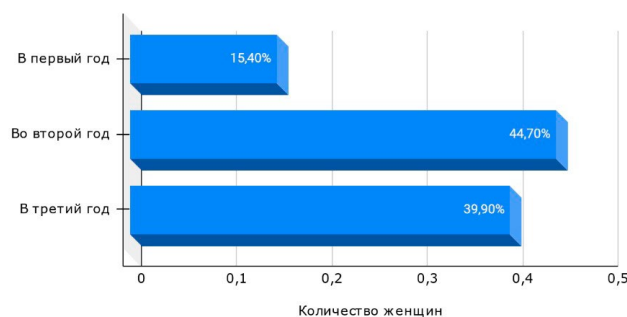


Рисунок 2 – Сроки наступления беременности после наложения гемостатических и компрессионных швов

У 49 (14,0%) женщин последующая беременность протекала с такими осложнениями как ранние токсикозы – 42 (11,9%) и кровотечения из половых путей в первом триместре беременности – 11 (3,1%). В 302 (86%) случаях беременность протекала без осложнений.

Беременность закончилась абортom в 115 (32,8%) случаях, замершей беременностью – в 16 (4,5%) случаях, самопроизвольным выкидышем – в 21 (6%) случае (рисунок 3).

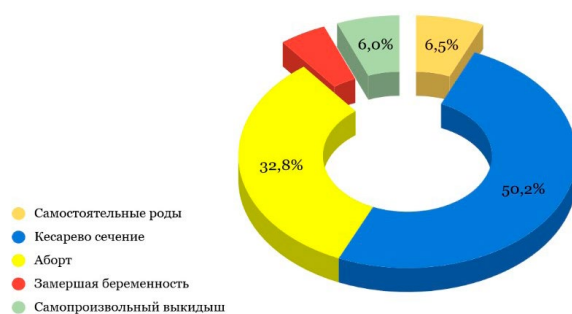


Рисунок 3 – Исход последующей беременности у женщин, перенесших хирургический гемостаз в анамнезе.

Последующая беременность наступила самостоятельно у 296 (84,3%) женщин, с помощью ВРТ/ЭКО – у 55 (15,7%) женщин.

Последующая беременность была доношена и закончилась родами через естественные родовые пути у 23 (6,5%) женщин, путём кесарева сечения – у 176 (50,1%) женщин. Показаниями к кесареву сечению во всех случаях явились рубец на матке и отказ от самостоятельных родов. Следует отметить, что у всех опрошенных женщин акушерские кровотечения отмечались во время проведения кесарева сечения.

Роды в доношенном сроке после 37 недель беременности были зарегистрированы у 147 (73,8%) женщин, преждевременные роды до 37 недель беременности – у 52 (26,2%) женщин.

Согласно результатам опроса, у 9 (4,5%) из 199 родивших наблюдались кровотечения в последующих родах.

Среди всех опрошенных 563 женщин на вопрос «Изменилось ли качество Вашей жизни после наложения компрессионных гемостатических швов», 234 (41,6%) женщины ответили утвердительно. Изменения касались нарушений со стороны менструального цикла (15,4%), психоэмоциональных расстройств (16,3%), вторичного бесплодия (15,7%). 329 женщин (58,4%) ответили, что существенных изменений в качестве жизни они не отмечали. Вышеуказанные изменения женщины однозначно не связывали с наложением компрессионных и гемостатических швов, так как почти половина из них не знали об этом факте. Данные жалобы женщин мы связываем с перенесённой постгеморрагической анемией различной степени тяжести, нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и патологией полости матки, после наложения компрессионных гемостатических швов на матку.

Обсуждение:

Мы не имеем возможности достоверно дать оценку состоянию репродуктивной системы у обследованных женщин, поскольку:

- опрос женщин, перенесших хирургический гемостаз был произведен ретроспективно путём анкетирования;
- 41,1% женщин не знали о том, что им были наложены компрессионные и гемостатические швы на матку по поводу акушерского кровотечения;
- мы не располагаем данными инструментальных и лабораторных обследований у включённых в исследование женщин в позднем послеоперационном периоде.

Заключение: Полученные нами результаты подтверждают рекомендации авторов упомянутых статей о необходимости обязательного информирования женщин о проведенном хирургическом гемостазе, а также о необходимости диспансерного наблюдения, полного клинико-лабораторного обследования в динамике и проведения реабилитационных мероприятий у женщин с сохранено репродуктивной функцией, перенесших хирургический гемостаз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Танабаева Ш.Б., Алмабаев Г.Ы., Власова Ж.О. Маточные кровотечения и хирургические методы остановки // Вестник КазНМУ. – 2019. – №3. – С. 27-29 [Tanabaeva Sh.B., Almabaev G.Yi., Vlasova Zh.O. Matochnyie krvotecheniya i hirurgicheskie metodyi ostanovki // Vestnik KazNMU. – 2019. – №3. – S. 27-29 (in Russ.)]. <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2019/07/Вестник-КазНМУ-№3-2019.pdf>.
2. Бодыков Г.Ж., Балмагамбетова Г.Н., Найман Н.С., Абдраева А.М., Медетбекова Т.С., Туткабаева А.Д. Опыт применения компрессионных хирургических швов во время операции кесарево сечение // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – №3. – С. 24-26 [Bodykov G.Zh., Balmagambetova G.N., Najman N.S., Abdraeva A.M., Medetbekova T.S., Tutkabaeva A.D. Opyt primeneniya kompressionnykh xirurgicheskix shvov vo vremya operacii kesarevo sechenie // Vestnik Kazaxskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta. – 2019. – №3. – S. 24-26]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_43831118_78558480.pdf.
3. Клинический протокол диагностики и лечения «Послеродовое кровотечение»: утв. Протоколом №17 Объединённой комиссии по качеству медицинских услуг МЗСР РК от 08 декабря 2016 г. [Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya «Poslerodovoe krvotechenie»: utv. Protokolom №17 Ob'edinyonnoj komissii po kachestvu medicinskix uslug MZSR RK ot 08 dekabrya 2016 g. (in Russ.)]. http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2пг/Акушерство-гинекология/1%20Послеродовое%20кровотечение.pdf.
4. Бодыков Г.Ж., Балмагамбетова Г.Н., Лагунов И.И., Шмонин В.М., Хакиев У.А., Исмурзинова Д.А., Бекбаева Г.Т., Гасанова Л.А. Хирургический гемостаз при акушерских кровотечениях // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2021. – №2(32). – С. 34-36 [Bodyikov G.Zh., Balmagambetova G.N., Lagunov I.I., Shmonin V.M., Hakiev U.A., Ismurzinova D.A., Bekbaeva G.T., Gasanova L.A. Hirurgicheskij gemostaz pri akusherskih krvotecheniyah // Aktualnyie problemy teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny. – 2021. – №2(32). – S. 34-36 (in Russ.)]. <https://med-info.kz/zhurnal/krmu-2-2021.pdf>.
5. Хайруллина Г.Р., Дружкова Е.Б., Фаткуллина Л.С., Фаткуллин Ф.И., Будяк Ю.В. Эффективность органосберегающих операций и качество жизни женщин, перенесших кровопотерю в раннем послеродовом периоде // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, №4. – С. 48-51 [Hayrullina G.R., Druzhkova E.B., Fatkullina L.S., Fatkullin F.I., Budyak Yu.V. Effektivnost organosberegayuschih operatsiy i kachestvo zhizni zhenschin, perenesshih krvopoteryu v rannem poslerodovom periode // Prakticheskaya meditsina. – 2019. – T. 17, №4. – S. 48-51 (in Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41176718_27602517.pdf.
6. Трифонова Н.С. Состояние репродуктивной системы женщин после органосохраняющих операций во время акушерских кровотечений: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.00.01. – Москва: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2008 [Trifonova N.S. Sostoyanie reproduktivnoj sistemy zhenshin posle organosohranyayushhix operacij vo vremya akusherckix krvotechenij: avtoref. dic. ... kand.med.nauk. – Moskva: Mockovckaya medicinskaya akademiya im. I.M. Sechenova, 2008 (in Russ.)]. <https://medical-diss.com/medicina/sostoyanie-reproduktivnoy-sistemy-zhenschin-posle-organosohranyayuschih-operatsiy-vo-vremya-akusherskih-krovotecheniy>.
7. Розенберг И.М. Состояние репродуктивного, соматического и психологического здоровья женщин, переживших массивные акушерские кровотечения: дис. ... канд.мед.наук: 14.01.01. – Волгоград: Ростовский государственный медицинский университет, 2018 [Rozenberg I.M. Sostoyanie reproduktivnogo, somaticheskogo i psixologicheskogo zdorov'ya zhenshin, perezhivshix massivnye akusherskie krvotecheniya: dic. ... kand.med.nauk: 14.01.01. – Volgograd: Rostovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet, 2018 (in Russ.)]. <https://dlib.rsl.ru/01009857239>.
8. Канцурова М.Р., Рымашевский А.Н., Сапронов Р.С. Особенности состояния репродуктивной функции женщины после перенесённого ранее органосохраняющего хирургического гемостаза // Медицинский вестник юга России. – 2020. – Т. 11, №2. – С. 117-121 [Kantsurova M.R., Ryimashevskiy A.N., Sapronov R.S. Osobennosti sostoyaniya reproduktivnoj funktsii zhenschinyi posle perenesennogo ranee organosohranyayuschego hirurgicheskogo gemostaza // Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. – 2020. – T. 11, №2. – S. 117-121 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-117-121>.

ХИРУРГИЯЛЫҚ ГЕМОСТАЗДАН ӨТКЕН ӘЙЕЛДЕРДІҢ РЕПРОДУКТИВТІ ҚЫЗМЕТІН БАҒАЛАУ

Г.Н. Балмагамбетова¹, А.С. Аймагамбетова², А.Н. Тримова³, А.Г. Пак⁴, В.В. Иванова⁵

¹Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы;

² «Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы» коммуналдық мемлекеттік кәсіпорны, Алматы, Қазақстан Республикасы

Аңдатпа

Өзектілігі: Босанғаннан кейінгі массивтік қан кету немесе кесар тілігі кезінде қан кету жағдайында жедел гистерэктомия жиі жасалады, бұл репродуктивті және етеккір функциясының жоғалуына әкеліп қана қоймайды, сонымен қатар гипоталамус-гипофиз-аналық жүйедегі елеулі өзгерістермен бірге жүреді және сонымен қатар қанмен қамтамасыз етуге, иннервацияға, жамбас лимфа жүйесіне теріс әсер етеді. Сондықтан осы кемшіліктерді ескере отырып, соңғы жылдары қан кетуде жатырдың артерияларын байлау, жатырға әртүрлі модификациядағы қан тоқтататын тігістерді таңу, жатыр тамырларын эмболизациялау қолданылады.

Зерттеудің мақсаты: хирургиялық гемостаздан кейін репродуктивті жастағы әйелдердің өмір сүру сапасын және репродуктивті функцияның жағдайын бағалау болды.

Әдістері: 2015-2018 жылдары арасында «Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығында» (Алматы, Қазақстан) өткен 563 туу анамнезіне ретроспективті талдау жасалынды, онда компрессиялық және гемостатикалық тігістер қолданылды. Хирургиялық гемостазға ұшыраған әйелдерге анонимді сауалнама жүргізілді.

Нәтижелер: Сауалнамаға қатысқан 563 әйелдің ішінде 234 (41,6%) «Компрессиялық гемостатикалық тігістерді қолданғаннан кейін өмір сүру сапасы өзгерілді ме?» деген сұраққа «иә» деп жауап берді. Өзгерістер етеккір циклінің бұзылуына байланысты (15,4%), психоэмоционалдық бұзылыстарға (16,3%), қайталама бедеулікке (15,7%) қатысты. 329 әйел (58,4%) өмір сүру сапасында елеулі өзгерістерді байқамаған.

Қорытынды: Сауалнама нәтижелеріне сүйене отырып, біз әйелдерге жүргізілген хирургиялық қан тоқтату, оларды одан әрі диспансерлік бақылау және толық клиникалық-зертханалық тексеру туралы хабарлау қажет деген қорытындыға келдік.

Түйінді сөздер: босанғаннан кейінгі қан кету, хирургиялық гемостаз, репродуктивті функция, компрессиялық тігістер, гемостатикалық тігістер, өмір сапасы.

ASSESSMENT OF REPRODUCTIVE FUNCTION OF WOMEN AFTER SURGICAL HEMOSTASIS

G.N. Balmagambetova¹, A.S. Aimagambetova², A.N. Trimova³, A.G. Pak⁴, V.V.Ivanova⁵

¹Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Center for Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: In the event of massive postpartum hemorrhage or bleeding during cesarean section, emergency hysterectomy is often performed, which not only leads to loss of reproductive and menstrual function, but is also accompanied by significant changes in the hypothalamic-pituitary-ovarian system, and also adversely affects blood supply, innervation, the pelvic lymphatic system. Therefore, taking into account these shortcomings, in recent years, ligation of the uterine arteries, the imposition of hemostatic sutures on the uterus of various modifications, and embolization of the uterine vessels are used for bleeding.

The study aimed to assess the quality of life and the state of reproductive function in women of reproductive age after undergoing surgical hemostasis.

Methods: a retrospective analysis of 563 birth histories was performed, which took place at the Center for Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery (Almaty, Kazakhstan) in 2015-2018, in which compression and hemostatic sutures were applied. An anonymous survey of women who underwent surgical hemostasis was conducted.

Results: Among the 563 women surveyed, 234 (41.6%) women answered in the affirmative to the question «Has your quality of life changed after the application of compression hemostatic sutures?» The changes concerned menstrual disorders (15.4%), psycho-emotional disorders (16.3%), secondary infertility (15.7%). 329 women (58.4%) did not notice significant changes in the quality of life.

Conclusion: Based on the results of the survey, we came to the conclusion that it is necessary to inform women about the surgical hemostasis performed, their further dispensary observation and a complete clinical and laboratory examination.

Keywords: *postpartum hemorrhage, surgical hemostasis, reproductive function, compression sutures, hemostatic sutures, quality of life.*

Данные авторов

Балмагамбетова Гуля Нурбековна – старший преподаватель кафедры послевузовского непрерывного профессионального образования, курс «Акушерство и гинекология», Казахстано-Российский медицинский университет, тел: +77013574445, e-mail: balm.g1953@gmail.com

Аймагамбетова Алия Сабитовна – канд. мед. наук, заместитель директора по клинической работе, ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», тел. +77013193146, e-mail: aimagambetova1975@mail.ru

Тримова Айгерім Науанкызы (автор для корреспонденции) – резидент кафедры «Акушерство и гинекология, взрослая и детская», Казахстано-Российский медицинский университет, тел. +77471125449, e-mail: trimova_aika@mail.ru

Пак Александр Георгиевич – резидент кафедры «Акушерство и гинекология, взрослая и детская», Казахстано-Российский медицинский университет, тел. +77073568119, e-mail: alexandrpark08@gmail.com

Иванова Василина Владимировна – резидент кафедры «Акушерство и гинекология, взрослая и детская», Казахстано-Российский медицинский университет, тел. +77087067331, e-mail: vasiva35@gmail.com

Адрес для корреспонденции: Тримова А.Н., НУО «Казахстано-Российский Медицинский Университет», г. Алматы, Абылай хана 51/53, e-mail: krmumarketing@gmail.com

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Балмагамбетова Г.Н., Аймагамбетова А.С.

научный дизайн – Балмагамбетова Г.Н., Иванова В.В.

исполнение заявленного научного исследования – Балмагамбетова Г.Н., Пак А.Г.

интерпретация заявленного научного исследования – Балмагамбетова Г.Н., Тримова А.Н.

создание научной статьи – Балмагамбетова Г.Н., Тримова А.Н., Пак А.Г.

Финансирование: Исследование было профинансировано НУО «Казахстано-Российский Медицинский Университет», Алматы, Республика Казахстан.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.1.2022.44-51

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И АКУШЕРСКИХ ИСХОДОВ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ К ПЕРЕНОСУ РАЗМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ В ЕСТЕСТВЕННОМ ЦИКЛЕ И НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Савина¹, Э.В. Исакова¹, Я.А. Самойлович¹, В.С. Корсак¹¹«Международный центр репродуктивной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Увеличение частоты применения метода переноса размороженных эмбрионов (РЭ) в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) делает актуальным изучение эффективности и анализ акушерских исходов различных методов подготовки эндометрия в таких циклах.

Цель исследования – определение оптимального метода подготовки эндометрия к программе РЭ.

Методы: Проанализирована эффективность подготовки эндометрия в циклах РЭ в естественном цикле (Группа 1, n=124) и на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) (Группа 2, n=120) у пациенток в возрасте 22-40 лет с бесплодием. Проводилась оценка следующих параметров: толщина эндометрия в день РЭ, частота наступления клинической беременности (ЧНБ), самопроизвольный выкидыш при сроке до 12 недель гестации, угрожающий выкидыш в I триместре беременности, гестационный сахарный диабет (ГСД), истмико-цервикальная недостаточность, (ИЦН), гипертензивные расстройства в III триместре беременности, предлежание плаценты, общая прибавка веса, срок и способ родоразрешения, вес детей при рождении, частота родов живым плодом.

Результаты: Толщина эндометрия в день РЭ в группах исследования значимо не различалась (p=0,52). ЧНБ была выше при применении ЗГТ по сравнению с РЭ в ЕЦ (61,6% и 51,6% соответственно), однако различия не были статистически значимыми (p=0,057). В группе ЗГТ достоверно чаще регистрировался самопроизвольный выкидыш до срока 12 недель беременности (p=0,0096), а также гипертензивные расстройства в третьем триместре беременности (p=0,0097).

Группы значимо не отличались по частоте угрожающего выкидыша (p=0,17) и ГСД (p=0,26), ИЦН (p=0,07), предлежанию плаценты (p=0,38), общей прибавке веса (p=0,35), сроку и способу родоразрешения (p=0,35 и 0,27, соответственно), весу детей при рождении (p=0,66 при родах одним ребенком, p=0,902 при родах двойней), частоте родов живым плодом (p=0,942).

Заключение: Результаты исследования позволяют сделать вывод об отсутствии преимуществ какого-либо метода подготовки эндометрия к РЭ в плане ЧНБ. Однако, учитывая полученные данные о повышенном риске невынашивания беременности и гестоза при применении ЗГТ, следует применять индивидуальный подход при выборе наиболее оптимального метода подготовки эндометрия, обеспечивающего не только высокую ЧНБ, но и способствующего росту благоприятных исходов программ ВРТ.

Ключевые слова: перенос размороженных эмбрионов (РЭ), эндометрий, заместительная гормональная терапия (ЗГТ), естественный цикл (ЕЦ).

Введение: Появление методов криоконсервации эмбрионов, а также замена триггера финального созревания ооцитов и широкое применение стратегии freeze all (от англ. «заморозить все»), а также развитие преимплан-

тационного генетического тестирования в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличило количество программ, проводимых с переносом размороженных эмбрионов (РЭ) во всем мире [1]. Согласно информации общенациональной базы данных США, среди всех переносов эмбрионов доля РЭ составляет 77% [2]. В Европе отмечается тенденция к увеличению выполнения РЭ. Так, в 2010г частота выполнения РЭ была 28%, при этом в 2016г достигла 34% [3, 4]. В Российской Федерации, согласно отчету регистра РАРЧ за 2019 г., доля РЭ составила 46,4% [5]. В Международном центре репродуктивной медицины (Санкт-Петербург, Российская Федерация) частота РЭ в 2021 году составила 48,3%. Частота наступления клинической беременности (ЧНБ) при переносе эмбрионов в свежем цикле сопоставима с данным показателем при РЭ, при этом РЭ помогает избежать синдрома гиперстимуляции яичников [6]. Однако в литературе появляются данные о том, что при беременности после РЭ повышена частота гипертензивных осложнений по сравнению с беременностями, наступившими спонтанно или в «свежем» цикле ВРТ; также отмечено увеличение частоты родов крупным плодом, кесарева сечения, акушерских кровотечений [7, 8].

Подготовку эндометрия к РЭ проводят на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [9], в естественном цикле (ЕЦ) и со стимуляцией овуляции [10, 11].

Согласно рандомизированному контролируемому исследованию Groenewoud и др. [12], РЭ с ЗГТ не уступает программам в ЕЦ или со стимуляцией овуляции в отношении ЧНБ, частоты продолжающейся беременности и частоты родов живым плодом. Кокрановский обзор 2017 года показал отсутствие значительных различий в частоте беременностей, выкидышей или живорождений между различными вариантами подготовки эндометрия к РЭ [10]. Однако влияние различных протоколов на исходы программ ВРТ все еще остается неопределенным. Так, в последние годы в литературе появляются данные о повышенном риске акушерских и неонатальных осложнений при беременности после РЭ на ЗГТ [13-15]. С целью определения оптимального метода подготовки эндометрия к РЭ проведен анализ собственного опыта работы для сравнения эффективности и акушерских исходов различных методов подготовки эндометрия к переносу РЭ в ЕЦ и на фоне ЗГТ.

Цель исследования – определение оптимального метода подготовки эндометрия к программе РЭ.

Материалы и методы:

Дизайн исследования:

В данном ретроспективном когортном одноцентровом исследовании проводили сравнение эффективности и акушерских исходов различных методов подготовки эндометрия к переносу РЭ в ЕЦ и на фоне ЗГТ. Был проведен анализ историй болезни 423 пациенток, которым был выполнен перенос РЭ в ЕЦ или на фоне ЗГТ с января 2017 года по декабрь 2020 года.

Критерии включения:

1. Возраст – до 40 лет.
2. Индекс массы тела (ИМТ) – до 30 кг/м².
3. Качество перенесенных эмбрионов на 5 сутки (согласно классификации Гарднера 1999 г.) – АА, АВ, ВВ.

Критерии исключения:

Применение в рамках ВРТ донорских ооцитов и эмбрионов.

Всего в исследование были включены 244 пациентки в возрасте 22-40 лет, страдавшие бесплодием. Переносы РЭ проведены 124 женщинам в ЕЦ (группа 1), 120 с применением ЗГТ (группа 2). В ЕЦ перенос эмбрионов проводился на 6 сутки после овуляции, которая отслеживалась при помощи гормонального и ультразвукового мониторинга.

Подготовку эндометрия пациенток к переносу РЭ на фоне ЗГТ проводили следующим образом: со 2-3 дня менструального цикла назначали перорально ежедневно эстрадиола валерат 2 мг 3 раза в день; после УЗИ органов малого таза на 8-9 й день ЗГТ при толщине эндометрия менее 7 мм добавляли эстрадиол 0,1% трансдермально до 4 г в день. За 6 дней до переноса эмбрионов назначали микронизированный прогестерон вагинально в суточной дозе 600 мг [9].

Первичные оцениваемые показатели включали толщину эндометрия в день переноса эмбрионов, ЧНБ (определение методом УЗИ плодного яйца в полости матки).

Вторичные оцениваемые показатели включали частоту самопроизвольных выкидышей при сроке до 12 недель беременности [16], угрожающий выкидыш в I триместре беременности, гестационный сахарный диабет, истмико-цервикальная недостаточность, гипертензивные расстройства в III триместре беременности, предлежание плаценты, общая прибавка веса, срок и способ родоразрешения, вес детей при рождении, частота родов живым плодом.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, USA) и Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., USA). Параметры распределения признаков в выборке оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Для всех нормально распределенных данных, представленных в работе, определяли среднее значение (M) ± стандартное отклонение (σ) или среднее значение (M) (95% ДИ). Для ненормально распределенных данных определяли нижний квартиль (25%), медиану (Me) и верхний квартиль (75%) или медиану (Me) [нижний квартиль (25%); верхний квартиль (75%)] [17].

Межгрупповые различия значений, имеющих нормальное распределение, определяли по t-критерию Стьюдента; в случае распределения, отличного от нормального, использовали критерий Манна-Уитни. Переменные в одной группе сравнивали, применяя t-критерий для зависимых выборок в случае нормального распределения или критерий Вилкоксона – в случае распределения, отличного от нормального [9].

Два значения не считались равными при уровне значи-

мости различий $p < 0,05$.

Результаты:

В Группу 1 вошли 124 пациентки с бесплодием в возрасте 22-40 лет (средний возраст – 33,7±3,5 года). ИМТ варьировал от 17,71 кг/м² до 28,73 кг/м² (в среднем – 22,4±0,9 кг/м²). Факторы бесплодия в Группе 1 включали: у 33 (26,6%) пациенток – женское бесплодие трубного происхождения, у 45 (36,3%) – бесплодие, связанное с мужскими факторами, у 35 (28,2%) – наружный генитальный эндометриоз, у 11 (8,9%) – неуточненное бесплодие. Перенос одного эмбриона проведен в 74 (59,6%) случаях, 2х – в 50 (40,3%).

В Группу 2 были включены женщины в возрасте 25-40 лет (средний возраст – 33,5±3,6 года). ИМТ составил от 18,25 кг/м² до 29,14 кг/м² (в среднем – 22,6±0,9 кг/м²). Факторы бесплодия в Группе 2 включали: у 14 (11,67%) пациенток – женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, у 33 (27,6%) – женское бесплодие трубного происхождения, у 42 (35%) – бесплодие, связанное с мужскими факторами, у 22 (18,3%) – наружный генитальный эндометриоз, у 9 (7,5%) – неуточненное бесплодие. Перенос одного эмбриона проведен в 47 (39,2%) случаях, 2х – в 73 (60,8%).

Таким образом, группы значимо не различались по возрасту и ИМТ ($p=0,68$ и $0,6$, соответственно). Причины бесплодия в группах были сопоставимы, кроме ановуляторного бесплодия, которое в 1 группе закономерно отсутствовало ($p=0,0006$).

Толщина эндометрия в Группе 1 варьировала от 6 до 13 мм; медианное значение составило 9,5 (8,0;11,0). В Группе 2 данная величина колебалась от 6,9 мм до 14 мм, а медианное значение равнялось 9,0 (8,0;10,0). По этому параметру группы значимо не различались ($p=0,52$).

ЧНБ была выше при применении ЗГТ по сравнению с этим показателем при РЭ в ЕЦ (61,6% и 51,6% соответственно), однако различия не были статистически значимыми ($p=0,057$).

Самопроизвольный выкидыш до срока 12 недель беременности достоверно чаще регистрировался в группе ЗГТ ($p=0,0096$).

В Группе 2 отмечено статистически значимое повышение частоты встречаемости гипертензивных расстройств в третьем триместре беременности ($p=0,0097$).

При статистической обработке данных было установлено, что группы значимо не отличались по угрожающему выкидышу ($p=0,17$), частоте гестационного сахарного диабета ($p=0,26$), истмико-цервикальной недостаточности ($p=0,07$), предлежанию плаценты ($p=0,38$), общей прибавке веса ($p=0,35$), сроку и способу родоразрешения ($p=0,35$ и $0,27$, соответственно), весу детей при рождении ($p=0,66$ при родах одним ребенком, $p=0,902$ при родах двойней), частоте родов живым плодом ($p=0,942$) (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение исследуемых показателей в группах 1 и 2

Оцениваемый показатель	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=120)	Статистическая значимость (p)
Возраст, годы, ±m	33,7±3,6	33,5±3,6	0,68
ИМТ, m/рост ² , ±m	22,4±0,9	22,6±0,9	0,6
Толщина эндометрия, мм (медианное значение)	9,5(8,0;11,0)	9,0(8,0;10,0)	0,52
Бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, n (%)	0 (0)	14 (11,67)	0,0006
Частота наступления беременности, n (%)	64(51,6)	74(61,6)	0,057
Самопроизвольное прерывание беременности при сроке до 12 недель гестации, n (%)	3(4,69)	14(18,92)	0,0096
Угрожающий выкидыш в I триместре беременности, n (%)	28(45,91)	35(58,34)	0,17
Гестационный сахарный диабет, n (%)	12(19,68)	17(28,34)	0,26

Таблица 1 (продолжение)

Истмико-цервикальная недостаточность, n (%)	10(16,4)	18(30)	0,07
Гипертензивные расстройства в III триместре беременности, n (%)	8(9,84)	19(31,67)	0,0097
Предлежание плаценты, n (%)	6(9,84)	4(6,7)	0,38
Преждевременные роды, n (%)	11(18,04)	15(25)	0,35
Вес детей при рождении при одноплодной беременности, г±m	3176,3±567,4	3210,8±673,4	0,66
Вес детей при рождении при многоплодной беременности, г±m	2703,3±331,1	2715,6±535,5	0,902
Частота родов живым плодом, n (%)	61(49,2)	60(50)	0,942

Обсуждение: В данной работе мы сравнили эффективность и акушерские исходы различных методов подготовки эндометрия к переносу РЭ в ЕЦ и на фоне ЗГТ.

ЧНБ была выше при применении ЗГТ по сравнению с этим показателем при РЭ в ЕЦ (61,6% и 51,6%, соответственно), однако различия не были статистически значимыми ($p=0,057$). Интересно, что на данный момент имеется достаточно большое количество исследований, посвященных изучению результативности программ с переносом РЭ, оценивающих в том числе и ЧНБ. При этом часть работ указывает на то, что более благоприятны в плане ЧНБ программы в ЕЦ, в других – исходы лучше при применении ЗГТ, данные третьих схожи с нашими результатами [16, 18-22].

Таким образом, единого мнения о преимуществе того или иного метода подготовки эндометрия к РЭ нет. Это предоставляет клиницистам больше свободы в выборе верной тактики индивидуально для каждой пациентки, основываясь в том числе на собственном опыте и результативности.

Частота прерывания беременности на ранних сроках была достоверно выше в группе с использованием ЗГТ ($p=0,0096$), что возможно связано с применением препаратов эстрогенового ряда.

На ранних сроках беременности спиральные артерии матки трансформируются из сосудов с высоким сопротивлением и низкой пропускной способностью в сосуды с низким сопротивлением и высокой пропускной способностью [23, 24]. Ремоделирование маточных спиральных артерий имеет решающее значение для достаточного поступления питательных веществ и кислорода от плаценты к плоду посредством оптимального маточно-плацентарного кровотока. В исследовательских работах, посвященных изучению функционирования трофобласта у приматов, было показано, что эстрогены играют важную роль в регуляции морфологической и функциональной дифференцировки трофобласта, при этом избыточный уровень эстрогенов в крови способен подавлять сосудистую инвазию [25-27]. Поэтому в группе женщин, получавших ЗГТ, возможно присутствовало нарушение функционирования трофобласта, что на ранних сроках беременности могло приводить к невынашиванию. При этом в литературе встречаются работы, показывающие сходные результаты

в плане увеличения частоты потери беременности на ранних сроках при применении ЗГТ [28], так и работы, указывающие на увеличение доли потерь беременности на доклиническом этапе при применении ЗГТ [29].

В данный момент в литературе появляется все больше работ, демонстрирующих повышенный риск развития гипертензивных расстройств при беременности при применении ЗГТ, что согласуется с нашими данными [13, 30].

В группе с применением ЗГТ отмечено статистически значимое повышение частоты встречаемости гипертензивных расстройств в третьем триместре беременности ($p=0,0097$). Повышение частоты данных осложнений в группе ЗГТ можно объяснить чрезмерным воздействием препаратов эстрогенового ряда, отсутствием желтого тела и отличительными клиническими характеристиками пациенток данной группы.

При гиперэстрогемии на ранних сроках гестации возможна дисфункция трофобласта, что на более поздних сроках беременности может приводить к нарушению функции плаценты и развитию гипертензивных осложнений беременности [31-33].

Другим объяснением высокого риска развития гипертензивных расстройств при применении ЗГТ может быть отсутствие желтого тела (ЖТ) в первом триместре, когда ЖТ вносит наибольший вклад в секрецию гормонов. Согласно исследованию von Versen-Höynck F., наличие дефекта ЖТ было связано с повышенной частотой преэклампсии, что авторы связывают с недостатком циркулирующего релаксина, мощного сосудорасширяющего вещества, в норме секретируемого ЖТ [34]. В другом исследовании также подчеркивалось, что на ранних сроках беременности при отсутствии ЖТ нормальное функционирование сосудов нарушено, что, возможно, способствует недостаточной адаптации сосудов, приводящей к развитию преэклампсии [35].

Повышение частоты встречаемости гипертензивных расстройств у женщин из второй группы также можно объяснить клиническими характеристиками. Так, в Группу 2 вошли 14 (11,67%) пациенток с бесплодием, обусловленным отсутствием овуляции, а именно больных синдромом поликистозных яичников, при котором риск развития подобных осложнений беременности повышен из-за метаболических особенностей [36, 37].

Таким образом, пациенток, получающих лечение с применением ВРТ, изначально следует рассматривать как группу риска по развитию гипертензивных расстройств. Данное положение отвечает клиническим рекомендациям МЗ РФ по гипертензивным расстройствам во течение беременности, в родах и послеродовом периоде [38], в которых указывается, что группу риска по данным осложнениям необходимо формировать еще на предгравидарном этапе, далее при наступлении беременности рекомендуется проводить скрининг до конца I триместра и при выявлении факторов риска следует применять соответствующие

профилактические меры.

Заключение: Результаты исследования показывают отсутствие преимуществ какого-либо из рассмотренных методов подготовки эндометрия к РЭ в плане ЧНБ. Однако, учитывая полученные данные о повышенном риске невынашивания беременности и гипертензивных расстройств при применении ЗГТ, следует применять индивидуальный подход при выборе наиболее оптимального метода подготовки эндометрия, обеспечивающего не только высокую ЧНБ, но и способствующего росту благоприятных исходов программ ВРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- De Geyter C., Wyns C., Calhaz-Jorge C. De Mouzon J., Ferraretti A.P., Kupka M., Anderson A.N., Nygren K.G., Goossens V. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35(12). – P. 2832-2849. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa250>.
- US Dept. of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Division of Reproductive Health. Assisted Reproductive Technology // *Fertility Clinic Success Rates Report.* – 2018. – 2020. <https://www.cdc.gov/art/pdf/2018-report/ART-2018-Clinic-Report-Full.pdf>.
- Kupka M.S., D'Hooghe T., Ferraretti A.P., De Mouzon J., Erb K., Castilla J.A., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Goossens V. European IVFMC, European Society of Human R, Embryology, Assisted Reproductive Technology in Europe, 2011: Results Generated From European Registers by ESHRE // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31(2). P. 233-248. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev319>.
- Kupka M.S., Ferraretti A.P., De Mouzon J., Erb K., D'Hooghe T., Castilla J.A., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Goossens V., Strohmer H., Strohmer Partnerschaft Goldenes Kreuz-Kinderwunschzentrum, Bogaerts K., Biostat I., Kyurkchiev S., Antonova I., Rezabek K., Markova J., Gissler M., Tiitinen A., Royere D., Buhler K., Uszkoriet M., Loutradis D., Tarlatzis B.C., Kozstolanyi G., Urbencsek J., Bjorgvinsson H., Mocanu E., Scaravelli G., Lokshin V., Valiyev R., Gudleviciene Z., Matkeviciute G., Lazarevski S., Moshin V., Motrenko Simic T., Vukicevic D., Hazekamp J.T., Kursawa R., Laranjeira A.R., Rugescu I., Korsak V., Radunovic N., Tabs N., Tomazevic T., Virant-Klun I., Hernandez J.H., Castilla Alcala J.A., Bergh C., Weder M., De Geyter C., Smeenk J.M.J., Lambalk C., Veselovsky V., Baranowski R. Assisted Reproductive Technology in Europe, 2010: Results Generated from European Registers by ESHRE dagger // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29(10). – P. 2099–113. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu175>.
- Zaat, T., Zagers, M., Mol, F., Goddijn, M., van Wely, M., & Mastenbroek, S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 2(2). – No. CD011184. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011184.pub3>.
- Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год // *Проблемы репродукции.* 2021. – № 27(6). – С. 14-29. [Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. Registr VRT Rossijskoj asociacii reprodukcii cheloveka. Otchet za 2019 god // *Problemy reprodukcii.* 2021. – № 27(6). – S. 14-29 (in Russ.).] <https://doi.org/10.17116/repro20212706114>.
- Wei D., Liu J.-Y., Sun Y., Shi Y., Zhang B., Liu J.-Q., Tan J., Liang X., Cao Y., Wang Z., Qin Y., Zhao H., Zhou Y., Ren H., Hao G., Ling X., Zhao J., Zhang Y., Qi X., Zhang L., Deng X., Chen X., Zhu Y., Wang X., Tian L.-F., Lv Q., Ma X., Zhang H., Legro R.S., Chen Z.-J. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – P. 1310-1318. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32843-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32843-5).
- Orvieto R., Kirshenbaum M., Gleicher N. Is Embryo Cryopreservation Causing Macrosomia-and What Else? // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 19. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00019>.
- Савина В.А., Самойлович Я.А., Исакова Э.В. Опыт применения внутриматочной инфузии плазмы, обогащенной тромбоцитами, при подготовке эндометрия в программах с переносом размороженных эмбрионов у пациенток с неблагоприятным прогнозом результата лечения // *Акушерство и Гинекология.* – 2020. – №11. – С. 168-173 [Savina V.A., Samojlovich Ya.A., Isakova E.V. Opyt primeneniya vnutrimatocnoy infuzii plazmy, obogashhennoj trombocitami, pri podgotovke e'ndometriya v programmax s perenosom razmorozhennykh e'mbrionov u pacientok s neblagopriyatnym prognozom rezul'tata lecheniya // *Akusherstvo i Ginekologiya.* – 2020. – №11. – S. 168-173 (in Russ.).] <https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.168-173>.
- Ghobara T., Gelbaya T.A., Ayeleke R.O. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 7. – No. Cd003414. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003414.pub3>.
- Glujovsky D., Pesce R., Fiszbajn G., Sueldo C., Hart R.J., Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. (1). – No. CD006359. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006359.pub2>.
- Groenewoud E.R., Cohlen B.J., Al-Oraiby A., Brinkhuis E.A., Broekmans F.J., De Bruin J.P., Van den Dool G., Fleisher K., Friederich J., Goddijn M., Hoek A., Hoozemans D.A., Kaaijk E.M., Koks C.A., Laven J.S., Van der Linden P.J., Manger A.P., Slappendel E., Spinder T., Kollen B.J., Macklon N.S. A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer // *Hum. Reprod.* – 2016 Jul. – Vol. 31(7). – P. 1483-1492. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew120>.

13. Zong L., Liu P., Zhou L., Wei D., Ding L., Qin Y. Increased risk of maternal and neonatal complications in hormone replacement therapy cycles in frozen embryo transfer // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2020. – Vol. 18(1). – P. 36. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00601-3>.
14. Waschkies F., Kroning L., Schill T., Chandra A., Schippert C., Topfer D., Ziert Y., von Versen-Höyneck F. Pregnancy Outcomes After Frozen-Thawed Embryo Transfer in the Absence of a Corpus Luteum // *Front. Med. (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8. – No. 727753. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.727753>.
15. Gu F., Tan M., Chen Y., Li X., Xu Y. Increased Risk Of Hypertensive Disorders Of Pregnancy In Hormone Replacement Therapy Cycle - A Multicenter Cohort Study In Frozen Blastocyst Transfer In Ovulatory Women // *Hum. Reprod.* – 2021. – Vol. 36 (Suppl. 1). – No. deab127.084. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab127.084>.
16. Zheng Y., Li Z., Xiong M., Luo T., Dong X., Huang B., Zhang H., Ai J. Hormonal replacement treatment improves clinical pregnancy in frozen-thawed embryos transfer cycles: a retrospective cohort study // *Am. J. Transl. Res.* – 2013. – Vol. 6. – P. 85-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349625/>.
17. Кривонос М.И. Патогенетически обоснованная профилактика неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с наличием антифосфолипидных антител: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Санкт-Петербург: ФГБНУ «Научно-Исследовательский Институт Акушерства, Гинекологии и Репродуктологии имени Д.О. Отта», 2019. – 172 с. [Krivonos M.I. Patogeneticheski obosnovannaya profilaktika neblagopriyatnykh ishodov e'kstrakorporal'nogo oplodotvoreniya u zhenshin s nalichiem antifosfolipidnykh antitel: dis. ... kand. med. nauk: 14.01.01. – Sankt-Pebterburg: FGBNU «Nauchno-Issledovatel'skij Institut Akusherstva, Ginekologii i Reprodukologii imeni D.O. Otta», 2019. – 172 s. (in Russ.)]. https://www.lspbmgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Soveti_i_Komissii/Dissertacii/2018/Кривонос/диссертация_Кривонос_М.И.pdf
18. Levron J., Yerushalmi G.M., Brengauz M., Gat I., Katorza E. Comparison between two protocols for thawed embryo transfer: natural cycle versus exogenous hormone replacement // *Gynecol Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30(7). – P. 494-497. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.900032>.
19. Morozov V., Ruman J., Kenigsberg D., Moodie G., Brenner S. Natural cycle cryo-thaw transfer may improve pregnancy outcome // *J. Assist Reprod. Genet.* – 2007. – Vol. 24(4). – P. 119-123. <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9100-y>.
20. Gelbaya T.A., Nardo L.G., Hunter H.R., Fitzgerald C.T., Horne G., Pease E.E., Brison D.R., Lieberman B.A. Cryopreserved-thawed embryo transfer in natural or down-regulated hormonally controlled cycles: a retrospective study // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 85. – P. 603-609. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.09.015>.
21. Mounce G., McVeigh E., Turner K., Child T.J. Randomized, controlled pilot trial of natural versus hormone replacement therapy cycles in frozen embryo replacement in vitro fertilization // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol. 104. – P. 915.e1–920.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1131>.
22. Kalem Z., Kalem M.N., Bakirarar B., Kent E., Gurgan T. Natural cycle versus hormone replacement therapy cycle in frozen-thawed embryo transfer // *Saudi Med J.* – 2018. – Vol. 39(11). – P. 1102–1108. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.11.23299>.
23. Pijnenborg R., Bland J.M., Robertson W.B., Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial Trophoblast migration in early human pregnancy // *Placenta.* 1983. – Vol. 4. – P. 397-414. [https://doi.org/10.1016/s0143-4004\(83\)80043-5](https://doi.org/10.1016/s0143-4004(83)80043-5).
24. Pijnenborg R., Vercruysse L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27. – P. 939-958. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.12.006>.
25. Albrecht E.D., Bonagura T.W., Burleigh D.W., Enders A.C., Aberdeen G.W., Pepe G.J. Suppression of extravillous trophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27. – P. 483-490. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.04.005>.
26. Babischkin J.S., Burleigh D.W., Mayhew T.M., Pepe G.J., Albrecht E.D. Developmental regulation of morphological differentiation of placental villous trophoblast in the baboon // *Placenta.* – 2001. – Vol. 22. – P. 276-283. <https://doi.org/10.1053/plac.2000.0621>.
27. Bonagura T.W., Pepe G.J., Enders A.C., Albrecht E.D. Suppression of extravillous trophoblast vascular endothelial growth factor expression and uterine spiral artery invasion by estrogen during early baboon pregnancy // *Endocrine.* – 2008. – Vol. 149. – P. 5078-5087. <https://dx.doi.org/10.1210%2Fen.2008-0116>.
28. Veleva Z., Tiitinen A., Vilksa S., Hydén-Granskog C., Tomás C., Martikainen H., Tapanainen J.S. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET // *Hum. Reprod.* – 2008 Apr. – Vol. 23(4). – P. 878-84. <https://doi.org/10.1093/humrep/den017>.
29. Lin J., Zhao J., Hao G., Tan J., Pan Y., Wang Z., Juang Q., Xu N., Shi Y. Maternal and Neonatal Complications After Natural vs. Hormone Replacement Therapy Cycle Regimen for Frozen Single Blastocyst Transfer // *Front. Med. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 7. – No. 338. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00338>.
30. Ginström Ernstad E., Wennerholm U.B., Khatibi A., Petzold M., Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 221. – P. 126.e1–126.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.010>.
31. Khong T.Y., De Wolf F., Robertson W.B., Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for-gestational-age infants // *BJOG.* – 1986. – Vol. 93. – P. 1049-1056. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1986.tb07830.x>.
32. Labarrere C.A., Althabe O.H. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for-gestational-age infants // *BJOG.* – 1987. – Vol. 94. – P. 1113-1115. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1987.tb02302.x>.
33. Pijnenborg R.A.J., Davey D.A., Rees A., Tiltman A., Vercruysse L., Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy // *BJOG.* – 1991. – Vol. 98. – P. 648-655. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13450.x>.
34. Von Versen-Höyneck F., Narasimhan P., Selamet Tierney E.S., Martinez N., Conrad K.P., Baker V.L., Winn V.D. Absent or

- excessive corpus luteum number is associated with altered maternal vascular health in early pregnancy // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73(3). – P. 680-690. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.12046>.
35. Hisaw F.L. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1926. – Vol. 23. – P. 661-663. <https://doi.org/10.3181%2F00379727-23-3107>.
36. De Vries M.J., Dekker G.A., Schoemaker J. Higher risk of preeclampsia in the polycystic ovary syndrome: A case control study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1998. – Vol. 76(1). – P. 91-95. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(97\)00164-4](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(97)00164-4).
37. Naver K.V., Grinsted J., Larsen S.O., Hedley P.L., Jorgensen F.S., Christiansen M., Nilas L. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia // *BJOG*. – 2014. – Vol. 121(5). – P. 575-581. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12558>.
38. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде // Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2021. [Pree'klampsiya. E'klampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodax i poslerodovom periode // *Klinicheskie rekomendacii MZ RF*. – 2021 (in Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1#doc_b. 01.02.2022.

ЭНДОМЕТРИЙДІ ЖІБІТІЛГЕН ЭМБРИОНДАРДЫ КӨШІРУ БАҒДАРЛАМАСЫНА ДАЙЫНДАУДЫҢ ТҮРЛІ ӘДІСТЕРІНІҢ ТИІМДІЛІГІ МЕН АКУШЕРЛІК НӘТИЖЕЛЕРІН САЛЫСТЫРУ: ТАБИҒИ ЦИКЛДЕ ЖӘНЕ АЛМАСТЫРУШЫ ГОРМОНДЫҚ ТЕРАПИЯ АЯСЫНДА

В.А. Савина¹, Э.В. Исакова¹, Я.А. Самойлович¹, В.С. Корсак¹

¹«Халықаралық репродуктивті медицина орталығы», Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы

Аңдатпа

Өзектілігі: жібітілген эмбриондар (ЖЭ) көшірілетін қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) бағдарламалары жиілігінің артуы осындай циклдерде эндометрийді дайындаудың түрлі әдістерінің тиімділігін зерттеуді және акушерлік нәтижелерді талдауды өзекті етеді.

Зерттеу мақсаты – эндометрийді ЖЭ бағдарламасына дайындаудың оңтайлы әдісін анықтау.

Әдістер: Табиғи циклде (1-топ, n=124) және алмастырушы гормондық терапия (АГТ) аясында (2-топ, n=120) 22-40 жас аралығындағы, бедеулігі бар пациенттерде эндометрийді ЖЭ циклдерінде дайындаудың тиімділігіне талдау жүргізілді. Келесі параметрлер бағаланды: ЖЭ күніндегі эндометрий қалыңдығы, клиникалық жүктіліктің басталу жиілігі (ЖБЖ), гестацияның 12 аптасына дейінгі мерзімде жүктілікті өздігінен тоқтату, жүктіліктің I триместріндегі түсік қаупі, гестациялық қант диабеті, истмико-цервикальді жеткіліксіздік, жүктіліктің III триместріндегі гипертензиялық бұзылулар, ұрықжолдас алдынжатуы, жалпы салмақ қосу, босану мерзімі және тәсілі, балалардың туған кездегі салмағы, тірі ұрық туу жиілігі.

Нәтижелер: ЖЭ күніндегі эндометрий қалыңдығы зерттеу топтарында айтарлықтай өзгеше болған жоқ (p=0,52). АГТ қолдану кезінде ЖБЖ ТЦ-де ЖЭ қолдануға қарағанда жоғары болды (сәйкесінше 61,6% және 51,6%), алайда айырмашылықтар статистикалық тұрғыдан елеулі болған жоқ (p=0,057). АГТ тобында жүктіліктің 12 аптасына дейінгі мерзімде жүктілікті өздігінен тоқтату (p=0,0096), сондай-ақ жүктіліктің үшінші триместріндегі гипертензиялық бұзылулар (p=0,0097) жиірек тіркелді.

Топтар түсік қаупі (p=0,17) және ГҚД (p=0,26), ИЦЖ (p=0,07), ұрықжолдас алдынжатуы (p=0,38), жалпы салмақ қосу (p=0,35), босану мерзімі және тәсілі (сәйкесінше p=0,35 және 0,27), балалардың туған кездегі салмағы (бір бала туған кезде p=0,66, егіз туған кезде p=0,902), тірі ұрық туу жиілігі (p=0,942) бойынша айтарлықтай өзгеше болған жоқ.

Қорытынды: Алынған деректер ЖБЖ жоспарында эндометрийді ЖЭ-ға дайындаудың қандай да бір әдісінің артықшылықтары жоқ екені жөнінде қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Алайда АГТ қолдану кезінде жүктіліктің соңына дейін жетпеуі мен гестоздың жоғары қаупі жөнінде алынған деректерді ескере отырып, эндометрийді дайындаудың жоғары ЖБЖ қамтамасыз ететін, сондай-ақ ҚРТ бағдарламаларының жағымды нәтижелерінің артуына себептесетін ең оңтайлы әдісін таңдаған кезде, жеке тәсілді қолдану керек.

Түйінді сөздер: жібітілген эмбриондарды (ЖЭ) көшіру, эндометрий, алмастырушы гормондық терапия (АГТ), табиғи цикл (ТЦ).

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS AND OBSTETRIC OUTCOMES OF VARIOUS METHODS OF PREPARING THE ENDOMETRIUM FOR FROZEN EMBRYO TRANSFER IN THE NATURAL CYCLES AND AGAINST THE HORMONE REPLACEMENT CYCLES

V.A. Savina¹, E.V. Isakova¹, Y.A. Samoilovich¹, V.S. Korsak¹

¹ International Center for Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance: Increased frequency of using frozen embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART) programs makes it relevant to study the effectiveness and analyze the obstetric outcomes of various methods of endometrial preparation in such cycles.

The study aimed to determine the optimal method for preparing the endometrium for FET.

Methods: The effectiveness of endometrial preparation for FET in the natural cycle (Group 1, n=124) and hormone replacement therapy cycles (HRT) (Group 2, n=120) was analyzed in infertile patients aged 22-40 years. The assessed parameters included endometrial thickness on the day of FET, clinical pregnancy rate (CPR), spontaneous abortion up to 12 weeks of gestation, threatened miscarriage in the first trimester of pregnancy, gestational diabetes mellitus, isthmio-cervical insufficiency, hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy, placenta previa, term and method of delivery, birth weight of children, frequency of live births.

Results: The endometrium thickness on FET day in the study groups did not significantly differ (p=0.52). The CPR was higher when using HRT vs. FET in the natural cycle (61.6% and 51.6%, respectively), but the differences were not statistically significant (p=0.057). Spontaneous miscarriage before 12 weeks of pregnancy (p=0.0096) and hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy (p=0.0097) were significantly more often recorded in the HRT group.

The groups did not significantly differ in the frequency of threatened miscarriage (p=0.17) and GDM (p=0.26), ICI (p=0.07), placenta previa (p=0.38), total weight gain (p=0.35), term and method of delivery (p=0.35 and 0.27, respectively), birth weight of children (p=0.66 at birth with one child, p= 0.902 at birth with twins), frequency of live births (p=0.942).

Conclusion: This study showed no advantages of any method of preparing the endometrium for FET in terms of CPR. However, HRT was associated with a higher risk of miscarriage and preeclampsia. This requires an individual approach to choosing the most optimal method to prepare the endometrium, ensure a high CPR and more favorable outcomes of ART programs.

Keywords: thawed embryo transfer (FET), endometrium, hormone replacement therapy (HRT), natural cycle (NC).

Данные авторов

Савина Валентина Андреевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий АО «Международный центр репродуктивной медицины», телефон: +7(812)3271950; e-mail: savina@mcrm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3252-0727>

Самойлович Янина Андреевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий АО «Международный центр репродуктивной медицины», телефон: +7(812)3271950; e-mail: yanasam@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0028>

Исакова Эльвира Валентиновна – канд. мед. наук, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий АО «Международный центр репродуктивной медицины», телефон: +7(812)3271950; e-mail: elvira@mcrm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4462-6606>

Корсак Владислав Станиславович (корреспондирующий автор) – док. мед. наук, профессор, генеральный директор АО «Международный центр репродуктивной медицины», телефон: +7(812)3271950; e-mail: korsak@mcrm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5462-0756>.

Адрес для корреспонденции: Корсак В.С. АО «Международный центр репродуктивной медицины», 199034 Россия, Санкт -Петербург, Комендантский проспект, дом 53 литера А.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – В.А.Савина, Э.В.Исакова

научный дизайн – В.А.Савина, Я.А.Самойлович, Э.В.Исакова

исполнение заявленного научного исследования – В.А.Савина, Я.А.Самойлович, Э.В.Исакова

интерпретация заявленного научного исследования – В.А.Савина, Я.А.Самойлович, Э.В.Исакова

создание научной статьи – В.А.Савина, Я.А.Самойлович, Э.В.Исакова, В.С.Корсак

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

УДК: 618.15

DOI: 10.37800/RM.1.2022.52-59

РОЛЬ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ В СОХРАНЕНИИ ЖЕНСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (ЧАСТЬ 1)

И.В. Бахарева¹¹Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Вагинальная микробиота играет важную роль в защите организма-хозяина от различных гинекологических инфекционных и неинфекционных заболеваний. Появление новых молекулярно-генетических методов диагностики и развитие компьютерных технологий значительно расширяет наши представления о вагинальном микробиоме, а актуальная классификация типов микробных сообществ (community state types, CST) открывает новые перспективы в диагностике и лечении заболеваний женской половой сферы.

Цель исследования – анализ современных данных о состоянии вагинальной микробиоты, типах микробных сообществ и их влиянии на женское репродуктивное здоровье.

Методы: Для обзора (части 1 и 2) был проведен поиск научной литературы за последние 10 лет в PubMed по следующим ключевым словам: «вагинальный микробиом», «вагинальная микробиота», «вагинальный дисбиоз», «бактериальный вагиноз», «бактериальный вагиноз и возраст», «бактериальный вагиноз и этническая принадлежность», «бактериальный вагиноз и стресс», «бактериальный вагиноз и воспалительные заболевания органов малого таза», «бактериальный вагиноз, беременность, преждевременные роды», «пробиотики и вагинальная микробиота», «менопаузальная гормональная терапия и вагинальная микробиота». В статью включены оригинальные статьи и обзоры преимущественно на английском языке из рецензируемых изданий, индексированных в PubMed.

Результаты: Первая часть обзора посвящена описанию CST вагинальной микробиоты и факторов риска вагинального дисбиоза.

Вагинальная микрофлора группируется в ограниченное число сообществ, однако структура сообщества постоянно меняется. Определенные CST ассоциированы с репродуктивными неудачами и инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), в то время как сбалансированные CST, в которых преобладают виды *Lactobacillus*, особенно *Lactobacillus crispatus*, являются оптимальными для здоровья. В статье рассмотрено влияние на нормальный гомеостаз вагинальной микробиоты модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, включающих возраст, сексуальное поведение, этническую принадлежность, гигиену.

Заключение: Несмотря на значительный прогресс в характеристике вагинальных CST, многие вопросы остаются неясными: вопросы функционирования микробиома, транскрипции белков микроорганизмов, метаболического взаимодействия членов микробиоты как между собой, так и с организмом-хозяином, а также оптимизации вмешательств, направленных на поддержание или восстановление здорового микробиома.

Ключевые слова: микробиом, вагинальная микробиота, типы микробных сообществ (CST), вагинальный дисбиоз, бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз, пробиотики

Введение: Экологические сообщества комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, которые обитают на поверхностях и в полостях организма-хозяина, подверженных или не подверженных воздействию внешней среды, определяются как микробиота [1]. Использование новых высокопроизводительных технологий секвенирования ДНК и РНК вместо обычных исследований роста различных микроорганизмов в культуре позволяет идентифицировать сложные микробные сообщества и показать огромное влияние микробиоты на различные функции организма-хозяина: метаболический гомеостаз, усвоение питательных веществ, иммунитет и защиту от патогенов. В контексте геномики термин микробиом обозначает либо коллективный генетический материал (метагеном) микроорганизмов микробиоты, обитающих в экологической нише, либо сами микроорганизмы. Однако согласно концепции «биома» как сочетания биотических и абиотических факторов окружающей среды было предложено рассматривать микробиом как совокупность всех обитающих микроорганизмов, их геномов (генов) и условий окружающей среды, в отличие от определения, которое рассматривает лишь совокупность генов и геномов членов микробиоты [1]. Таким образом, термин микробиом включает не только метагеном, но и факторы окружающей среды [1, 2].

Вагинальная микробиота здоровых женщин состоит из разнообразных анаэробных и аэробных микроорганизмов, при этом преобладающими являются различные виды лактобацилл с основной функцией предотвращения урогенитальных заболеваний, таких как бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), инфекции мочевыводящих путей и инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [2, 3].

Цель исследования – анализ современных данных о состоянии вагинальной микробиоты, типах микробных сообществ и их влиянии на женское репродуктивное здоровье.

Материалы и методы: Для обзора был проведен поиск научной литературы за последние 10 лет в PubMed по следующим ключевым словам: «вагинальный микробиом», «вагинальная микробиота», «вагинальный дисбиоз», «бактериальный вагиноз», «бактериальный вагиноз и возраст», «бактериальный вагиноз и этническая принадлежность», «бактериальный вагиноз и стресс», «бактериальный вагиноз и воспалительные заболевания органов малого таза», «бактериальный вагиноз, беременность, преждевременные роды», «пробиотики и вагинальная микробиота», «менопаузальная гормональная терапия и вагинальная микробиота». В статью включены оригинальные статьи и обзоры преимущественно на английском языке из рецензируемых изданий, индексированных в PubMed.

Исследование было проведено с соблюдением применимых этических принципов.

Результаты:**1. Вагинальная микробиота: типы микробных сообществ**

Использование методов молекулярного секвенирования показало, что сообщества вагинальных бактерий могут быть объединены в различные группы, в большинстве которых доминируют лактобациллы. Исследователи Медицинской школы Университета Мэриленда в Балтиморе, США, J. Ravel и соавторы [4] провели анализ вагинальной микробиоты здоровых небеременных женщин четырех этнических групп, по результатам анализа обнаруженные вагинальные бактериальные сообщества были классифицированы на пять основных типов (community state types, CST). В четырех из этих типов, обнаруженных у 73% женщин, преобладали различные виды *Lactobacillus*: *L. Crispatus* – CST I, *L. Gasseri* – CST II, *L. Iners* – CST III и *L. Jensenii* – CST V. У остальных 27% микробные сообщества (CST IV) были разнообразны и образованы значительной долей облигатных анаэробных бактерий, включая *Atopobium*, *Gardnerella*, *Prevotella* spp. и другие виды бактерий [4]. Микробные сообщества CST IV часто встречаются у здоровых женщин – афро- и латиноамериканок, однако они ассоциированы с высоким баллом по шкале Nugent, клиническими проявлениями БВ, высоким риском ИППП, ВИЧ-инфекции, неблагоприятных исходов беременности (ранних, поздних и привычных выкидышей), преждевременных родов, неблагоприятных перинатальных исходов при недонашивании, гистологического хориоамнионита и послеродового эндометрита, а также септических осложнений после самопроизвольного и искусственного прерывания беременности [4, 5].

В последующих исследованиях тип CST IV был разделен на подтипы IV-A и IV-B, в которых лактобациллы не являются преобладающими; подтип CST IV-B содержал меньше лактобацилл и больше таксономических групп анаэробных бактерий (сюда были включены *Gardnerella*, *Atopobium*, *Leptotrichia*, *Sneathia* spp. и другие организмы, ассоциированные с БВ). У 20-30% здоровых женщин был выявлен разнообразный микробиом с дефицитом *Lactobacillus*, который обычно рассматривался как патологический [5].

В дальнейшем данная классификация была усовершенствована и опубликована в конце 2020 года [6]. Для проведения метаанализов и сравнения баз данных был разработан алгоритм VALENCIA (VAGinal L community state type Nearest Centroid classifier), включающий уже семь типов и 13 подтипов микробных сообществ, так называемых эталонных центроидов, определенных с использованием более 13000 таксономических сочетаний вагинальных микробов у 1975 североамериканских женщин (таблица 1). Для представителей порядка Clostridiales, ранее называемых БВ-ассоциированными бактериями (BV-associated bacteria, BVAB), было предложено родовое наименование *Lachnocurva*. Микроорганизмы *Candidatus Lachnocurva vaginae* (бывшее название BVAB1) активно вырабатывают триметиламин, обуславливающий характерный для БВ «рыбный» запах [7].

Таблица 1 – Типы вагинальных микробных сообществ (CST) [7, 8]

Тип вагинального сообщества	Характеристика	Подтип вагинального сообщества	Характеристика
CST I	Преобладание <i>L. crispatus</i>	A	Выраженное преобладание <i>L. crispatus</i>
		B	Менее выраженное преобладание <i>L. crispatus</i>
CST II	Преобладание <i>L. gasseri</i>	-	-
CST III	Преобладание <i>L. iners</i>	A	Выраженное преобладание <i>L. iners</i>
		B	Менее выраженное преобладание <i>L. iners</i>
CST IV-A	Преобладание <i>Candidatus Lachnocurva vaginae</i> (ранее описана как BVAB1) с умеренным количеством <i>G. vaginalis</i> и <i>A. vaginae</i>	-	-
CST IV-B	Преобладание <i>G. vaginalis</i> с низким содержанием <i>Ca. Lachnocurva vaginae</i> и умеренным – <i>A. vaginae</i>	-	-
CST IV-C	Низкое содержание <i>Lactobacillus</i> spp., <i>G. vaginalis</i> , <i>A. vaginae</i> и <i>Ca. Lachnocurva vaginae</i> , преобладание разнообразных факультативных и облигатных анаэробов	0	Сбалансированное сообщество с умеренным содержанием <i>Prevotella</i>
		1	Преобладание <i>Streptococcus</i>
		2	Преобладание <i>Enterococcus</i>
		3	Преобладание <i>Bifidobacterium</i>
		4	Преобладание <i>Staphylococcus</i>
CST V	Преобладание <i>L. jensenii</i>	-	-

Lactobacillus spp. – грамположительные анаэробные бактерии, которые колонизируют слизистую влагалища и препятствуют появлению или чрезмерному развитию других микроорганизмов, потенциально патогенных для организма-хозяина. Эта защита осуществляется с помощью двух основных механизмов: за счет специфической адгезии к эпителиальным клеткам и за счет продукции соединений с антимикробными свойствами. Важным условием гомеостаза влагалища является продукция молочной кислоты, как вагинальным эпителием (в основном L-лактат, который составляет 20% от общего количества молочной кислоты), так и микробиотой, ответственной за метаболизм 80% гликогена с образованием двух изоформ молочной кислоты с преобладанием D-лактата. Производство молочной кислоты осуществляется под контролем уровня эстрогенов в крови, поэтому на протяжении жизненного цикла женщины экосистема влагалища подвергается изменениям. Молочная кислота способствует сохранению кислой среды влагалища (рН на уровне 3,5–4,5), что создает защитную среду влагалища, подавляющую рост патогенных микроорганизмов. Показано, что изомерная форма L-молочной кислоты, продуцируемая лактобациллами или клетками эпителия влагалища, активирует иммунный ответ организма-хозяина и может способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками. Другими противомикробными соединениями, продуцируемыми лактобациллами, являются перекись водорода (H₂O₂) и бактериоцины. Штаммы вагинальных лактобацилл продуцируют H₂O₂, защищая слизистую оболочку от изменений, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, а также ИППП [9].

Вагинальная микробиота имеет важные колебания в течение жизненного цикла женщины: рождение, пубертатный период, репродуктивный период, постменопауза и различные переходные стадии, когда стероидные половые гормоны оказывают влияние на состав и стабильность вагинальной микробиоты. Микробиом, контролируемый видами *Lactobacillus*, отличными от *L. iners*, является оптимальным для вагинального гомеостаза и ассоциирован с низкой частотой БВ, при этом тип сообщества CST I (Таблица 1) обеспечивает наибольшую стабильность вагинальной микробиоты, а тип CST IV нестабилен и часто переходит к другим состояниям [5, 6, 10].

Согласно современным метагеномным исследованиям, для поддержания вагинального гомеостаза при беременности важны виды *L. crispatus* и *L. gasseri*. Исследования вагинальной микробиоты при беременности, проведенные Ромео и соавторами, показали, что микробиота здоровых беременных может отличаться от микробиоты небеременных женщин по составу и стабильности и характеризуется меньшим видовым разнообразием [11].

Сбалансированные микробные сообщества жизненно важны для здоровья женщины. Нарушение микробиома приводит к различным заболеваниям, таким как БВ, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз; является фактором риска воспалительных заболеваний органов малого таза и ИППП (трихомониаза, гонореи, хламидиоза); способствует персистенции различных вирусов, включая вирус папилломы человека, вирус простого герпеса-2 (ВПГ-2) и ВИЧ [3, 12, 13].

2. Факторы риска вагинального дисбиоза

Снижение уровня лактобацилл в вагинальном сообществе приводит к вагинальному дисбиозу – дисбалансу микробиоты, характеризующемуся низкой распространенностью *Lactobacillus* spp. и увеличением количества анаэробных микроорганизмов. Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее частой формой вагинального дисбиоза. БВ – это клинический полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микробиоты влагалища (виды *Lactobacillus* spp., продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода) на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, например *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *G. vaginalis* и др. БВ встречается в различных популяциях женщин от 16 до 65%, у 15 - 37% беременных, а при патологических белях до 87% [3].

Бактериальный вагиноз характеризуется тремя основными изменениями: замена основного состава вагинальной микробиоты, представленной *Lactobacillus* spp., на факультативные анаэробы; продукция новой вагинальной микробиотой аминокислот; повышение рН до > 4,5. Это условия способствуют развитию условно-патогенных микроорганизмов, которые начинают вести себя как патогены, независимо от того, обнаруживаются ли они обычно во влагалище или появляются экзогенно [3, 14].

Факторы риска вагинального дисбиоза можно разделить на факторы, присущие состоянию человека (немодифицируемые факторы – возраст, раса), и факторы, связанные с социальным поведением или средой обитания, так называемые модифицируемые факторы (Рисунок 1). На рисунке 1 немодифицируемые факторы (возраст, раса) показаны в верхней части рисунка, а модифицируемые факторы – в нижней части. Левые верхний и нижний разделы (преобладание *Lactobacillus* spp.) указывают на факторы, положительно влияющие на вагинальный гомеостаз. В правом верхнем и нижнем разделах (преобладание факультативных анаэробов) указаны факторы, связанные с риском вагинального дисбиоза [2].



Рисунок 1 – Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, связанные с вагинальным гомеостазом и дисбиозом [2]

Возраст и гормональные изменения

У новорожденных девочек вульва и влагалище находятся под влиянием трансплacentарных эстрогенов, которые способствуют продукции гликогена, метаболизируемого эндогенными бактериями со снижением pH влагалища. По мере метаболизма эстрогенов происходит снижение содержания гликогена во влагалище, и pH становится нейтральным или щелочным. В детском возрасте pH влагалища остается нейтральным или щелочным, с преимущественной колонизацией дифтероидами (*Corynebacterium* spp.), *Staphylococcus epidermidis*, а также *Mycoplasma* spp. В период полового созревания активность надпочечников и гонад вызывает повышение уровня эстрогенов, на этом этапе преобладают *Lactobacillus* spp., *Atopobium* vaginae и *Streptococcus* spp. (рисунок 1) [2]. У женщин репродуктивного возраста секреторная фаза менструального цикла более стабильна с точки зрения состава микробиоты, что коррелирует с высокими уровнями стероидных половых гормонов, тогда как во вторую фазу цикла pH может приближаться к нейтральному, что затрудняет рост лактобацилл. В постменопаузе снижение уровня эстрогенов вызывает повышение pH, что способствует персистенции различных энтеробактерий (рисунок 2) [6].

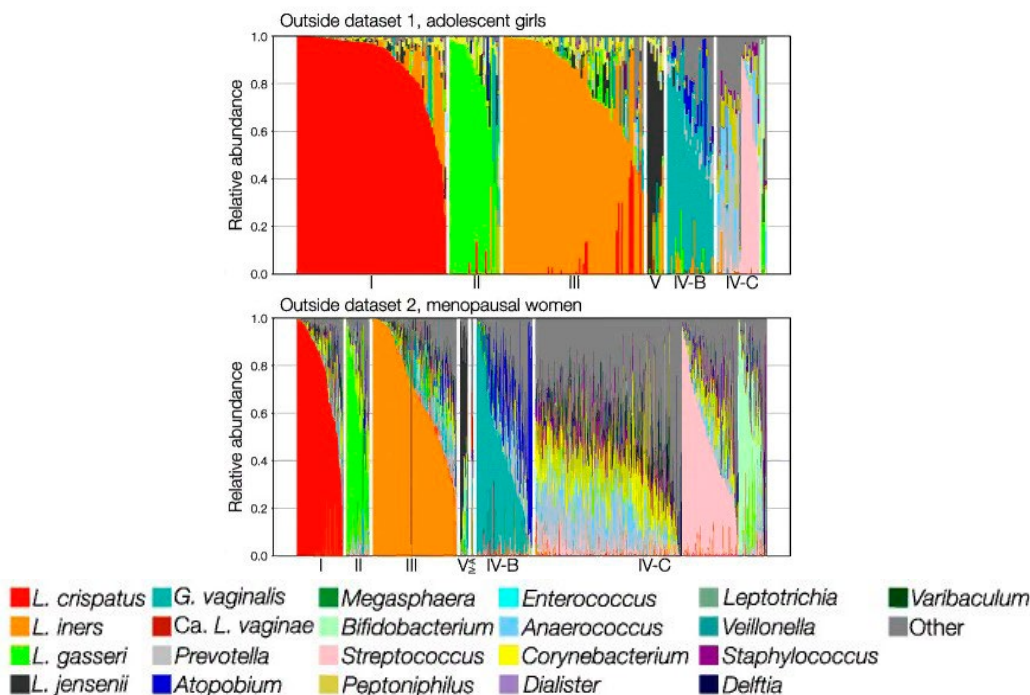


Рисунок 2 – Типы микробных сообществ (CST) у подростков (1) и женщин в постменопаузе (2) [6]

Этническая принадлежность

Распространенность БВ варьируется в зависимости от этнической группы (рисунок 3). Так, в американском исследовании сообщается о большем микробном разнообразии и низкой вероятности колонизации лактобациллами у афроамериканцев по сравнению с белыми женщинами [15]. Показано, что в микробных сообществах африканских женщин преобладали *L. iners* и различные комбинации факультативных анаэробов [16]. Аналогичным образом, в голландском исследовании состава вагинального микробиома отмечена его значительная связь с этническими группами: у женщин африканского происхождения чаще всего встречались кластеры, определяемые *Gardnerella vaginalis* и другими факультативными анаэробами, характерными для вагинального дисбиоза [17]. Таким образом, генетические вариации организма-хозяина, ассоциированные с расой или этническими группами, оказывают выраженное влияние на состав микробиома.

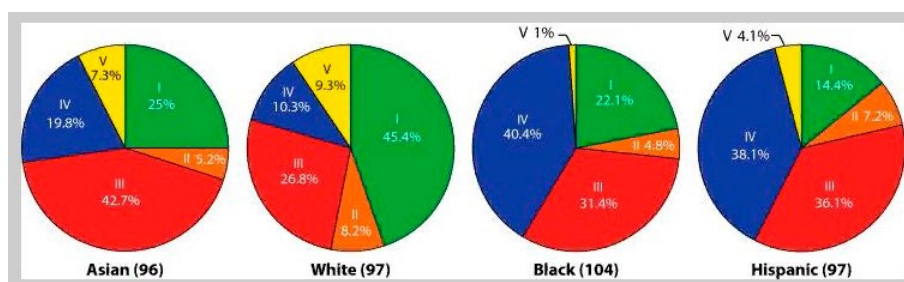


Рисунок 3 – Типы микробных сообществ в зависимости от этнической принадлежности (Asian – женщины монголоидной расы, White – женщины европейской расы, Black – женщины негроидной расы, Hispanic – латиноамериканки) [4]

Курение

Курение ассоциировано с увеличением распространенности БВ, что связано с низким содержанием *Lactobacillus* в вагинальной микробиоте курящих женщин. В недавнем исследовании 2018 года проведено сравнение вагинального микробиома курящих и некурящих женщин по типам микробных сообществ, при этом среди женщин, отнесенных к сообществу CST-IV, уровень биогенных аминов был выше у курильщиц; аминокислоты могут влиять на вирулентность вагинальных инфекционных патогенов и способствовать возникновению неприятного запаха [18].

Стресс

Важным фактором, способствующим развитию вагинального дисбиоза, является стресс. Постоянное воздействие психосоциального стресса сопровождается стимуляцией оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, что приводит к индуцированному кортизолом ингибированию отложения гликогена во влагалище и нарушению созревания эпителия влагалища с последующим нарушением вагинального гомеостаза [19]. Подобные изменения наблюдаются и во время беременности, когда в децидуальной оболочке, плодных оболочках и плаценте происходит местная продукция высоких уровней кортикотропин-рилизинг-гормона [19].

Сексуальная активность

Показано, что высокая частота вагинальных коитусов ассоциирована с высоким риском БВ; фактором риска является также наличие новых или многочисленных партнеров-мужчин. Незащищенный секс ассоциирован с более чем двойным риском БВ, что отрицательно коррелирует с выявлением здоровых видов *Lactobacillus* [20]. Исследователи показали, что женщины, состоящие в гомосексуальных отношениях, подвергаются большему риску возникновения БВ по сравнению с женщинами, практикующими гетеросексуальные контакты [21].

Гигиенические факторы

Некоторые гигиенические факторы влияют на уровень кислотности влагалища, что может предрасполагать к росту условно-патогенных микроорганизмов. К ним можно отнести использование средств женской гигиены, в том числе тампонов; также показана ассоциация спринцеваний с БВ [22]. Сдвиг pH во время менструации или при воздействии спермы временно нейтрализует pH влагалища и может повлиять на вагинальную микробиоту [23]. Неправильное или длительное использование антибактериальных препаратов также может вызывать изменения в вагинальной экосистеме.

Обсуждение: Проведенные масштабные молекулярно-генетические исследования и развитие компьютерных технологий способствуют расширению наших знаний о вагинальном микробиоме, в частности, о типах микробных сообществ, о взаимодействии между микроорганизмами и организмом-хозяином, а также о стратегиях, направленных на поддержание или восстановление здоровой вагинальной микробиоты.

Микробиом, контролируемый видами *Lactobacillus*, отличными от *L. iners*, является оптимальным для вагинального гомеостаза, а наиболее сбалансированными типами микробных сообществ как у небеременных,

так и у беременных являются CST I (*L. crispatus*) и CST II (*L. gasseri*). Несмотря на высокую частоту выявления микробных сообществ CST IV (A, B, C), достигающую 10-40% в различных популяциях, этот тип микробных сообществ нестабилен и часто переходит к другим состояниям. Тип микробных сообществ CST IV ассоциирован с БВ, аэробным вагинитом, высоким риском ИППП, бесплодия, невынашивания беременности и других акушерских осложнений [4-6, 10].

Самым частым вариантом нарушения вагинальной микробиоты является бактериальный вагиноз - полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены *Lactobacillus spp.* на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов. БВ встречается в различных популяциях женщин от 16 до 65%, у 15 - 37% беременных, а при патологических белях - до 87% [3].

Доказанными факторами риска дисбиотических изменений являются этническая принадлежность [15-17], возраст и гормональные изменения [2, 6], курение [18], стресс [19], гигиенические привычки [22, 23], сексуальная активность [20, 21]. В проведенных исследованиях показано, что у женщин африканского происхождения чаще всего встречались кластеры, определяемые *Gardnerella vaginalis* и другими факультативными анаэробами, характерными для вагинального дисбиоза [15-17]. У женщин репродуктивного возраста состав вагинальной микробиоты более стабилен в секреторную фазу менструального цикла, что коррелирует с высоким уровнем половых гормонов, тогда как во вторую фазу цикла повышение pH может негативно влиять на рост лактобацилл. В постменопаузе снижение уровня эстрогенов вызывает повышение pH, что способствует персистенции различных энтеробактерий [2, 6]. Высокая сексуальная активность, наличие новых или нескольких партнеров-мужчин, гомосексуальные отношения с женщинами увеличивают частоту БВ; незащищенный секс ассоциирован с более чем двойным риском БВ [20, 21].

Во второй части обзора будут рассмотрены заболевания, ассоциированные с БВ, а также влияние на состав вагинальной микробиоты диеты, пробиотиков, менопаузальной гормональной терапии и контрацептивов.

Заключение: В настоящее время мы наблюдаем значительный прогресс в характеристике типов вагинальных микробных сообществ, что открывает новые перспективы в стандартизации научных и клинических исследований. Однако многие вопросы остаются неясными, в частности, вопросы функционирования микробиома, изучения транскрипции белков микроорганизмов и организма-хозяина, определения метаболического взаимодействия представителей микробиоты как между собой, так и с хозяином, выявления факторов, приводящих к неблагоприятным клиническим последствиям, а также оценки вмешательств, направленных на поддержание или восстановление здорового микробиома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marchesi J.R., Ravel J. The vocabulary of microbiome research: A proposal. *Microbiome*. 2015;3:31. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>.
2. Barrientos-Durán A., Fuentes-López A., de Salazar A., Plaza-Díaz J., García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(2). – P. 419. <https://doi.org/10.3390/nu12020419>.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. РОАГ, 2019 // [www.medkirov.ru/docs/id/4F7915/\\$File/Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%20с%20сопровождениями%20патологическими%20выделениями.pdf](http://www.medkirov.ru/docs/id/4F7915/$File/Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%20с%20сопровождениями%20патологическими%20выделениями.pdf) (30.01.2022).
4. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S.L., Karlebach S., Gorle R., Russell J., Tacket C.O., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108(Suppl. 1):4680–4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
5. Ravel et al; Aldunate M., Srbinovski D., Hearps A.C., Latham C.F., Ramsland P.A., Gugasyan R., Cone R.A., Tachedjian G. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front. Physiol*. 2015;6:164. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00164>.
6. France MT, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB, Waetjen LE, Brotman RM, Ravel J. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*. 2020 Nov 23;8(1):166. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00934-6>.
7. Holm JB, France MT, Ma B, McComb E, Robinson CK, Mehta A, Tallon LJ, Brotman RM, Ravel J. Comparative Metagenome-Assembled Genome Analysis of «Candidatus Lachnocurva vaginae», Formerly Known as Bacterial Vaginosis-Associated Bacterium-1 (BVAB1). *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Mar 31;10:117. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00117>.
8. France M. Vaginal Community State Type Nearest Centroid Classifier // github.com/ravel-lab/VALENCIA (03.02.2022).
9. Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J. Physiol*. 2017;595:451–463. <https://doi.org/10.1113/JP271694>.
10. Bradshaw C.S., Brotman R.M. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis—Striving for long-term cure. *BMC Infect. Dis*. 2015;15:292. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1027-4>.
11. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosh D.W., Bieda J., Chaemsaitong P., Miranda J., Chaiworapongsa T., Ravel J. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term // *Microbiome*. – 2014. – Vol. 2. – P. 18. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>.
12. Han Y, Liu Z, Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Front Microbiol*. 2021;12:643422. Published 2021 Jun 18. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643422>.
13. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>.
14. Miller E.A., Beasley D.E., Dunn R.R., Archie E.A. Lactobacilli dominance and vaginal pH: Why is the human vaginal microbiome unique? *Front. Microbiol*. 2016;7:1936. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01936>.
15. Fettweis J.M., Brooks J.P., Serrano M.G., Sheth N.U., Girerd P.H., Edwards D.J., Strauss J.F., the Vaginal Microbiome C., Jefferson K.K., Buck G.A. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology*. 2014;160:2272–2282. <https://doi.org/10.1099/mic.0.081034-0>.
16. Jaspers V., van de Wijgert J., Cools P., Verhelst R., Verstraelen H., Delany-Moretlwe S., Mwaura M., Ndayisaba G.F., Mandaliya K., Menten J., et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: A cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect. Dis*. 2015;15:115. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0825-z>.
17. Borgdorff H., van der Veer C., van Houdt R., Alberts C.J., de Vries H.J., Bruisten S.M., Snijder M.B., Prins M., Geerlings S.E., Schim van der Loeff M.F., et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS ONE*. 2017;12:e0181135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181135>.
18. Nelson T.M., Borgogna J.C., Michalek R.D., Roberts D.W., Rath J.M., Glover E.D., Ravel J., Shardell M.D., Yeoman C.J., Brotman R.M. Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Sci. Rep*. 2018;8:852. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14943-3>.
19. Amabebe E., Anumba D.O.C. Psychosocial stress, cortisol levels, and maintenance of vaginal health. *Front. Endocrinol*. 2018;9:568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00568>.
20. Jaspers V., Crucitti T., Menten J., Verhelst R., Mwaura M., Mandaliya K., Ndayisaba G.F., Delany-Moretlwe S., Verstraelen H., Hardy L., et al. Prevalence and correlates of bacterial vaginosis in different sub-populations of women in sub-Saharan Africa: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2014;9:e109670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109670>.
21. Forcey D.S., Vodstrcil L.A., Hocking J.S., Fairley C.K., Law M., McNair R.P., Bradshaw C.S. Factors associated with bacterial vaginosis among women who have sex with women: A systematic review. *PLoS ONE*. 2015;10:e0141905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141905>.
22. Fashemi B., Delaney M.L., Onderdonk A.B., Fichorova R.N. Effects of feminine hygiene products on the vaginal mucosal biome. *Microb. Ecol. Health Dis*. 2013;24. <https://doi.org/10.3402/mehd.v24i0.19703>.
23. Hickey R.J., Abdo Z., Zhou X., Nemeth K., Hansmann M., Osborn T.W., III, Wang F., Forney L.J. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol*. 2013;120:695–704. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12151>.

ҚЫНАПТЫҚ МИКРОБИОТАНЫҢ ӘЙЕЛ РЕПРОДУКТИВТІ ДЕНСАУЛЫҒЫН САҚТАУДАҒЫ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ (1-БӨЛІМ)

И.В. Бахарева¹

¹Н.И. Пирогов атындағы Ресей ұлттық зерттеу медицина университеті, Мәскеу, Ресей Федерациясы

Аңдатпа

Өзектілігі: Қынаптық микробиота ие ағзаны түрлі инфекциялық және инфекциялық емес гинекологиялық аурулардан қорғауда маңызды рөл атқарады. Жаңа молекулалық-генетикалық диагностика әдістерінің пайда болуы және компьютерлік технологиялардың дамуы қынаптық микробиом туралы түсінігімізді айтарлықтай кеңейтеді, ал микробтық қауымдастықтар түрлерінің өзекті жіктелімі әйелдердің жыныстық аясы ауруларын диагностикалау мен емдеуде жаңа перспективаларды ашады.

Зерттеу мақсаты – қынаптық микробиотаның күйі, микробтық қауымдастықтардың түрлері және олардың әйел репродуктивті денсаулығына тигізетін әсері туралы заманауи деректерді талдау.

Әдістер: Шолу үшін (1 және 2-бөлімдер) келесі түйінді сөздер бойынша PubMed дерекқорында соңғы 10 жыл ішіндегі ғылыми әдебиет іздестірілді: «қынаптық микробиом», «қынаптық микробиота», «қынаптық дисбиоз», «бактериялық вагиноз», «бактериялық вагиноз бен жас шамасы», «бактериялық вагиноз бен этникалық тиістілік», «бактериялық вагиноз бен күйзеліс», «бактериялық вагиноз бен кіші жамбаз мүшелерінің қабынба аурулары», «бактериялық вагиноз, жүктілік, мерзімінен бұрын босану», «пробиотиктер мен қынаптық микробиота», «менопаузальдық гормондық терапия мен қынаптық микробиота». Мақалаға PubMed дерекқорында индекстелген, рецензияланған басылымдардан алынған, көбінесе ағылшын тіліндегі түпнұсқа мақалалар мен шолулар енгізілген.

Нәтижелер: Шолудың бірінші бөлімі қынаптық микробиотаның микробтық қауымдастықтары түрлерінің және қынаптық дисбиоздың тәуекел факторларының сипаттамасына арналған.

Қынаптық микрофлора шектеулі қауымдастықтар санына топтасады, алайда қауымдастық құрылымы үнемі өзгеріп тұрады. Микробтық қауымдастықтардың белгілі бір түрлері (community state type, CST) репродуктивті сәтсіздіктермен және жыныстық жолмен берілетін инфекциялармен (ЖЖБИ) байланыстырылған, ал *Lactobacillus* түрлері басым болатын үйлестірілген CST, әсіресе *Lactobacillus crispatus*, денсаулық үшін оңтайлы болып табылады. Мақалада жас шамасын, сексуалдық мінез-құлықты, этникалық тиістілікті, гигиенаны қамтитын түрленетін және түрленбейтін тәуекел факторларының қалыпты қынаптық микробиота гомеостазына тигізетін әсері қарастырылған.

Қорытынды: Қынаптық микробтық қауымдастықтары түрлерінің сипаттамасында елеулі алға басу байқалғанына қарамастан, көптеген мәселелер әлі де түсініксіз: микробиомның қызмет етуі, микроағзалардың ақуыздарын транскрипциялау, микробиота мүшелерінің бір-бірімен, сондай-ақ ие ағзамен метаболизмдік өзара әрекеттесуі, сондай-ақ сау микробиомды сақтауға немесе қалпына келтіруге бағытталған әрекеттерді оңтайландыру жөніндегі мәселелер.

Түйінді сөздер: микробиом, қынаптық микробиота, микробтық қауымдастықтардың түрлері (CST), қынаптық дисбиоз, бактериялық вагиноз (БВ), сарпай-қынап кандидозы, пробиотиктер

THE ROLE OF THE VAGINAL MICROBIOTA IN WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH: A LITERATURE REVIEW (PART 1)

I.V. Bakhareva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance: The vaginal microbiota plays an important role in protecting the host from various gynecological infectious and noninfectious diseases. The emergence of new molecular genetic testing methods and the development of computer technology significantly expand our understanding of the vaginal microbiome. The recent classification of community state types (CST) opens up new perspectives in diagnosing and treating female genital tract diseases.

Purpose of the study – analysis of current data on the state of vaginal microbiota, the community state types, and their impact on female reproductive health.

Methods: For the review (parts 1 and 2), the scientific literature of the past decade was searched on PubMed for the following keywords: “vaginal microbiome,” “vaginal microbiota,” “vaginal dysbiosis,” “bacterial vaginosis,” “bacterial vaginosis and age,” “bacterial vaginosis and ethnicity,” “bacterial vaginosis and stress,” “bacterial vaginosis and pelvic inflammatory disease,” “bacterial vaginosis, pregnancy, premature delivery,” “probiotics and vaginal microbiota,” “menopausal hormone therapy and vaginal microbiota.” The article includes original articles and reviews mainly in English from peer-reviewed publications indexed in PubMed.

Results: Part One of this review describes the vaginal microbiota CST and risk factors for vaginal dysbiosis.

The vaginal microflora is grouped into a limited number of communities, but the community structure is constantly changing. Certain CST are associated with reproductive failures and sexually transmitted infections (STIs), while balanced CST, dominated by *Lactobacillus* species, especially *Lactobacillus crispatus*, are optimal for health. This article examines the effects on normal vaginal microbiota homeostasis of modifiable and unmodifiable risk factors, including age, sexual behavior, ethnicity, and hygiene.

Conclusion: Despite considerable progress in characterizing the vaginal CST, many questions remain unclear: the functioning of the microbiome, the transcription of microbial proteins, the metabolic interaction of microbiota members both among themselves and with the host organism, and the optimization of interventions aimed at maintaining or restoring a healthy microbiome.

Keywords: *microbiome, vaginal microbiota, community state type (CST), vaginal dysbiosis, bacterial vaginosis (BV), vulvovaginal candidiasis, probiotics*

Данные авторов

Бахарева И.В. (автор для корреспонденции) – профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова г. Москва, Российская Федерация, ORCID 0000-0002-3078-0744, email: iribakhareva@yandex.ru, тел. +7 916 1136773

Адрес для корреспонденции: И.В. Бахарева, РНИ МУ им. Пирогова, г. Москва 117997, ул. Островитянова д. 1

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Бахарева И.В.**

научный дизайн – **Бахарева И.В.**

исполнение заявленного научного исследования – **Бахарева И.В.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Бахарева И.В.**

создание научной статьи – **Бахарева И.В.**

Финансирование: отсутствует.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 616-006.04

DOI: 10.37800/RM.1.2022.60-67

ЭНДОМЕТРИПАТИИ И БЕСПЛОДИЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Э.В. Вартамян^{1,3}, Е.А. Девятова¹, К.А. Цатурова^{1,2}, И.М. Девятков³¹ ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», Москва, Российская Федерация;² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Пациенток с «маточным фактором» бесплодия характеризует крайне высокий риск рецидивирующих неудач имплантации, нерезультативного лечения бесплодия и репродуктивных потерь, достигающий 60-70%, что объяснимо наличием хронического эндометрита (ХЭ) и формированием регенераторно-пластических нарушений, препятствующих нормальной имплантации эмбриона.

Цель исследования – анализ существующих стандартов диагностики и терапии нарушений состояния эндометрия, направленный на поиск путей снижения риска дефектов диагностики и безрезультатного лечения бесплодия, ассоциированного с наличием «маточного фактора».

Методы: Поиск осуществлялся в международных базах данных MEDLINE, EMBASE и E-LIBRARY по следующим ключевым словам: «маточный фактор», «бесплодие», «хронический эндометрит», «эндометриопатия», «неудачи ЭКО», «рецидивирующие неудачи имплантации эмбрионов» по дате публикации (2010-2021 гг.). Всего было проанализировано более 100 публикаций, посвященных проблемам диагностики и лечения бесплодия, ассоциированного с наличием ХЭ и эндометриопатий. Для данного обзора отобраны 33 российских и зарубежных научных публикации, включавшие актуальные клинические рекомендации и тематические научные статьи.

Результаты: Анализ источников показал, что истинная распространенность ХЭ неизвестна и варьирует в пределах 3-72%. Основные причины, приводящие к формированию эндометриопатий и ХЭ: наличие патогена, наличие основного заболевания, ятрогенные, идиопатические. Для этих состояний типична стертая клиническая картина и нарушение фертильности. «Золотой стандарт» верификации ХЭ – это морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. Однако в отношении критериев постановки диагноза и методологии исследования консенсус не достигнут. Терапия ХЭ и эндометриопатий представляет собой комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий.

Заключение: ХЭ и эндометриопатии ассоциированы с неблагоприятными репродуктивными исходами. Необходимо оптимизация и внедрение современных эффективных диагностических и лечебных методик, направленных на восстановление способности эндометрия к имплантации для полноценной реализации репродуктивной функции и снижения риска акушерских осложнений.

Ключевые слова: «маточный фактор», бесплодие, хронический эндометрит, эндометриопатия, неудачи ЭКО, рецидивирующие неудачи имплантации эмбрионов

Введение: По данным мировой статистики, около 15% населения нашей планеты испытывают проблемы с зачатием – это означает 48,5 млн. бесплодных супружеских пар. В Соединенных Штатах Америки бесплодием страдает каждая десятая женщина репродуктивного возраста [1]. В России, как и в мире, данный показатель достаточно высок: в 2018 г. в целом по РФ он составил 273,8 впервые выявленных случаев бесплодия на 100 тыс. женщин в возрасте 18-49 лет. При этом частота бесплодия в различных регионах страны варьирует в пределах 17-24% и тенденция к снижению в течение последнего десятилетия не отмечена [2]. Среди причин утраты фертильности на долю женского фактора бесплодия приходится до 40-50%, при этом маточный фактор составляет в структуре причин около 20-25% [3-4]. Бесплодие вследствие воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) возникает примерно у 40% женщин детородного возраста, при этом хронический эндометрит (ХЭ) обнаруживается у подавляющего числа пациенток, приводя к разнообразным нарушениям фертильности (бесплодие, рецидивирующие неудачи переноса эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), невынашивание и/или осложненное течение беременности) в подавляющем большинстве случаев [5].

Применение методов ВРТ – наиболее эффективная стратегия преодоления бесплодия, однако среди пациенток с «маточным фактором» отмечается высокий риск нерезультативного переноса эмбрионов и доимплантационных потерь в программах ВРТ [6]. По данным European Society for Human reproduction and Embryology (ESHRE) и Российской Ассоциации Репродукции человека (РАРЧ) в целом эффективность методов ВРТ ограничена 30-40% [7-8]. В силу наличия вышеперечисленных обстоятельств, необходима динамическая оценка существующих стандартов диагностики и терапии нарушений состояния эндометрия, направленная на снижение риска дефектов диагностики и безрезультатного лечения бесплодия, ассоциированного с наличием «маточного фактора».

Цель исследования – анализ существующих стандартов диагностики и терапии нарушений состояния эндометрия, направленный на поиск путей снижения риска дефектов диагностики и безрезультатного лечения бесплодия, ассоциированного с наличием «маточного фактора».

Материалы и методы: Поиск осуществлялся в международных базах данных MEDLINE, EMBASE и E-LIBRARY по следующим ключевым словам: «маточный фактор», «бесплодие», «хронический эндометрит», «эндометриопатия», «неудачи ЭКО», «рецидивирующие неудачи имплантации эмбрионов» по дате публикации

(2010-2021 гг.). Всего было проанализировано более 100 публикаций, посвященных проблемам диагностики и лечения бесплодия, ассоциированного с наличием ХЭ и эндометриопатий. Для данного обзора отобраны 33 российских и зарубежных научных публикации, включавшие актуальные клинические рекомендации и тематические научные статьи.

Результаты:

ВЗОМТ представляют собой заболевания органов верхних отделов женского репродуктивного тракта, включающие эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит, развитие которых происходит в основном в результате восходящей инфекции, и ХЭ – одна из многообразных нозологических форм этой группы. Эндометрит определяют, как воспалительное заболевание слизистой оболочки матки [9]. Хронический эндометрит (ХЭ) – это клинко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [10]. Однако, патологические структурные изменения эндометрия могут обнаруживаться и при отсутствии патогенного микроорганизма в полости матки, тогда обоснованным можно считать применение термина «эндометриопатия» [11, 12].

Эндометриопатия – это прогрессирующий синдром реконструктивно-пластической недостаточности в эндометрии, исходом которого становится атрофия слизистой оболочки матки при отсутствующих признаках воспаления. При иммунологическом исследовании для этого состояния характерно угнетение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, без которых имплантация становится маловероятной [13].

Зарубежные коллеги определяют ХЭ, как воспаление, ограниченное слизистой оболочкой полости матки, сопровождающееся отеком, повышением плотности стромы, диссоциацией созревания эпителиальных клеток и стромы, а также инфильтрацией стромы плазматическими клетками, что может негативно влиять на рецептивность эндометрия и его восприимчивость к имплантации [14].

Эпидемиология

Поскольку в эпидемиологии ВЗОМТ распространенность отдельных нозологических форм не представлена, истинная распространенность ХЭ неизвестна и по данным литературы варьирует в пределах 3-72% [5, 14]. При бесплодии, ассоциированном с наличием «маточного фактора» ХЭ и эндометриопатии диагностируют с частотой до 80% [11, 12].

Классификация

По Международной классификации болезней 10 пересмотра ХЭ кодируют N71.1. Хронические воспалительные заболевания матки, а развившееся вследствие него бесплодие – N97.2. Женское бесплодие маточного происхождения (связанное с врожденной аномалией матки, дефектами имплантации яйцеклетки) [15].

По морфологическим вариантам традиционно принято выделять несколько типов патологических изменений структуры эндометрия: 1) атрофический (характеризуется атрофией желёз, фиброзом стромы, инфильтрацией стромы лимфоидными элементами); 2) кистозный (характеризуется сдавлением фиброзной тканью протоков желёз, в результате чего их содержимое сгущается и образуются кисты); 3) гипертрофический (характеризуется гиперпла-

зией слизистой оболочки в результате хронического воспаления) [16-17].

Этиология

В целом, причины, приводящие к формированию эндометриопатий и ХЭ можно разделить на четыре большие группы:

1. вследствие наличия воспалительных агентов. К абсолютным патогенам, участвующим в развитии ХЭ, причисляют *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* (2,7%), *Trichomonas vaginalis*. В некоторых странах мира (Индия) широко распространено туберкулезное поражение репродуктивных органов и *Mycobacterium tuberculosis* считается основной причиной ХЭ и бесплодия в 40-75% случаев. При нарушенной иммунокомпетентности возбудителями могут стать условно-патогенные (оппортунистические) микробы – облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные и их ассоциации, которые в низких титрах часто присутствуют в составе нормальной микрофлоры влагалища и перианальной области. Результаты международного исследования PEACH [9], показали, что 60% женщин имеют негонококковую или нехламидийную этиологию ВЗОМТ, и наиболее частыми инфекционными агентами являются обычные бактерии, часто встречающиеся в урогенитальной области, такие как *Streptococcus* (27%), *E. coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) и *Ureaplasma urealyticum* (11%). ХЭ может быть обусловлен и вирусной контаминацией полости матки (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, энтеровирусы Коксаки А и В). В последние годы появились данные о том, что примерно у 25% пациенток с рецидивирующими неудачами имплантации полость матки контаминирована *Burkholderia*, и предполагается, что данный патоген может быть одним из потенциальных возбудителей, ассоциированных с ВЗОМТ. Однако влияние *Burkholderia* на рецептивность эндометрия – это малоизученный вопрос [18];

2. ассоциированные с наличием какого-либо основного заболевания гениталий неинфекционной природы структурные патологические изменения полости матки (аденомиоз, миома, полип эндометрия, синдром поликистозных яичников, остатки продуктов зачатия);

3. вследствие ятрогенных причин: инородное тело в полости матки (внутриматочное контрацептивное средство), внутриматочные вмешательства (гистероскопическая миомэктомия, полипэктомия или лапароскопическая миомэктомия со вскрытием полости матки, выскабливание стенок полости матки, пластические операции на матке), которые в ряде случаев могут сопровождаться развитием спаечного процесса в полости матки с формированием внутриматочных синехий (синдром Ашермана);

4. идиопатические причины – когда эндометриопатия может быть результатом индивидуальной маточной архитектуры или внутренних свойств эндометрия, влияющих на его рост [9, 14, 19].

Патогенез

В условиях наличия патогена в полости матки эндотоксин запускает провоспалительный каскад цитокинов. В условиях провоспалительного ответа на локальном уровне, в базальном и железистом слое присутствует большая популяция В-лимфоцитов. Липополисахарид клеточной стенки патогенного микроорганизма способен индуцировать экспрессию Е-селектина в качестве адгезина. Е-селектин способствует экспрессии хемоаттрактанта CXCL13, активируя молекулы адгезии В-клеток и экспрессию CXCL1 в железистом слое. В этом микроокруже-

нии грамотрицательные бактерии инициируют аномальный иммунный ответ с миграцией в строму эндометрия В-лимфоцитов. Плазматические клетки стромы экспрессируют целый ряд иммуноглобулинов (IgM, IgA1, IgA1, IgG1 и IgG2), и избыток этих антител может негативно повлиять на имплантацию эмбриона. При таком сценарии в эндометрии изменяется продукция цитокинов, что индуцирует аномальную картину популяции В-лейкоцитов. Так, снижение продукции IL-11 эпителиальными и стромальными клетками может привести к нарушению регуляции трофобластической инвазии, и ассоциировано с бесплодием. Снижение активности CCL4 при ХЭ может привести к уменьшению объема популяции НК-клеток и макрофагов, что объясняет неудачи имплантации эмбрионов, а подавление BCL2 и CASP8, связанное с активацией BAX, вызывает устойчивость клеток эндометрия к апоптозу и нарушает полноценность процесса имплантации [14].

Длительная персистенция микробных агентов в эндометрии вызывает изменение антигенной структуры инфицированных клеток за счет инфекционных антигенов в структуре поверхностных мембран и образования новых клеточных антигенов. Персистенция воспалительного процесса сопряжена с развитием вторичных морфофункциональных изменений: активация фиброзно-склеротических процессов с нарушением межклеточных взаимодействий, изменением сосудистой архитектоники и развитием ишемии эндометрия. При этом в большинстве случаев при гистологическом исследовании эндометрия выявляется «неполноценная морфологическая картина ХЭ» [5].

Совокупность всех перечисленных процессов приводит к изменению секреции паракринных факторов, участвующих в реализации рецептивности эндометрия, что в последствии клинически проявляется различными вариантами неудач реализации репродуктивной функции.

Клиническая картина

ХЭ, ассоциированный с контаминацией полости матки патогеном или наличием условно-патогенной микрофлоры, сопровождается многообразными симптомами: боли внизу живота, диспареуния, дисменорея, слизисто-гнойные выделения из половых путей, межменструальные и/или посткоитальные кровянистые выделения, менометрорагия, бесплодие. Основное клиническое проявление эндометриопатии – это различные нарушения репродуктивной функции (рецидивирующие неудачи переноса эмбрионов в программах ВРТ, невынашивание беременности, преждевременные роды, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста, внутриутробная гибель плода) вплоть до полной утраты способности к зачатию (бесплодие). Под бесплодие неясного генеза также могут маскироваться структурно-функциональные изменения (эндометриопатии), которые выражаются в уменьшении толщины эндометрия, несоответствии его структуры дню менструального цикла и ухудшении рецептивности [9-10].

При отсутствии бактериально-вирусной контаминации, ХЭ и эндометриопатии могут характеризоваться стертой клинической картиной, и в такой ситуации наиболее частый повод для обращения за медицинской помощью – жалобы пациентки на нарушение фертильности.

Диагностика

Диагностика ХЭ базируется на анализе анамнеза, клинических симптомов, результатов лабораторных и инструментальных обследований. При оценке анамнеза следует обратить первостепенное внимание на факторы риска ВЗОМТ (осложненные роды, внутриматочные манипуляции и др.) и отягощенный анамнез фертильно-

сти (бесплодие, репродуктивные потери). Далее необходимо исключить бактериальную инфекцию, потому на 7-10 день менструального цикла проводят забор материала из полости матки и его исследование методом ПЦР на специфических возбудителей генитальных инфекций (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*); бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам [9,17].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – высоко информативный неинвазивный вид обследования, позволяющий с высокой точностью судить о наличии эндометриопатии. Целесообразно выполнять УЗИ органов малого таза дважды разные фазы одного менструального цикла: 1) на 5-8 и на 19-24 дни менструального цикла (через 5-7 дней после овуляции в период «имплантационного окна») на УЗ сканере экспертного класса с применением кавитального датчика и различных режимов: В-режим, цветовое доплеровское кодирование, энергетическое картирование, постоянно волновой и спектральный Доплер. В первую фазу цикла оценивают эхографическую структуру эндометрия, исключая образования в полости матки (полип / гиперплазия эндометрия, узел миомы тип 0-2 FIGO) [20], а во вторую – не только эхографическую структуру (утрата трехслойного паттерна), но и функциональное состояние эндометрия для детекции нарушений, потенциально влияющих на прогноз имплантации (внутриматочные синехии, снижение перистальтики и нарушение перфузии эндометрия) [21-25].

«Золотой стандарт» верификации ХЭ – это морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. Если говорить о диагностической ценности вышеперечисленных методов, то надо отметить, что сочетание таких методов диагностики, как гистероскопия, гистологическое исследование биоптата и определение микробной культуры в эндометрии обладает 75% чувствительностью и 100% специфичностью в отношении постановки диагноза ХЭ [26]. На ультраструктурном уровне (с помощью электронной микроскопии) выявляются признаки остаточной воспалительной реакции, микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушение секреции гликоделина, интегринов, задержку формирования пиноподий в период «имплантационного окна» [27].

Лечение

Первым этапом при бактериальном ХЭ рекомендовано обеспечить элиминацию всего спектра возможных возбудителей с помощью этиотропной антибактериальной терапии, основные принципы которой являются общепринятыми. При этом необходим контроль эффективности и своевременное принятие решения о смене антибактериального препарата при отсутствии эффекта в течение 48-72 часов и/или развитии нежелательных побочных лекарственных реакций у пациентки [9, 17].

При обнаружении внутриматочных образований (полип, гиперплазия эндометрия, миома тип 0-2 FIGO, внутриматочные синехии) следует прибегнуть к хирургической тактике и выполнить гистерорезектоскопию с назначением последующих реабилитационных мероприятий. Послеоперационная реабилитация с применением физиотерапевтических методов (переменное магнитное поле, низкокачественное лазерное излучение) обладает противовоспалительным действием и важна для восстановления функционального состояния эндометрия [30].

Если результаты инфекционного скрининга отрицательные, но при этом диагноз ХЭ гистологически вери-

фицирован, то считается доказанным аутоиммунный характер воспалительного процесса. Тогда вторым этапом комплексной терапии необходимо устранить вторичное повреждение и обеспечить возможность восстановления морфофункционального потенциала эндометрия для его дальнейшей полноценной регенерации. При эндометриопатиях, ассоциированных с наличием экстрагенитальных эндокринных нарушений (метаболический синдром и др.), на первом этапе необходима коррекция этих состояний с привлечением смежных специалистов [27].

Известно, что истинный дефицит прогестерона имеет место не более чем у 12% женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, гораздо чаще нарушение рецепторного статуса эндометрия становится следствием ХЭ при развитии гипоплазии эндометрия. Таким пациенткам рекомендована рутинная дотация гестагенов до этапа зачатия, а затем превентивный приём гестагенов в течение I триместра для профилактики невынашивания беременности. При этом обоснован принцип монотерапии гестагенами, и одновременное назначение двух, трёх и более препаратов одной фармакологической группы недопустимо.

Обсуждение:

В литературе представлены исчерпывающие сведения об определениях ХЭ и эндометриопатий, распространенности этих состояний, особенностях классификации и клинической картины. Иная ситуация складывается в отношении методов диагностики и лечения ХЭ и разнообразных регенераторно-пластических нарушений структуры эндометрия.

Консенсус все еще не достигнут по окончательным цитологическим и гистологическим критериям методологии исследования и объему маркеров рецептивности для безальтернативной постановки диагноза «ХЭ», [27]. Выявление «неполной морфологической картины ХЭ» (т.е. только очаговой и/или рассеянной лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы эндометрия без плазматических клеток) при наличии нарушенной репродуктивной функции следует расценивать как ХЭ [10]. У пациенток с бесплодием и рецидивирующими неудачами переноса эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), гистероскопия с гистологическим исследованием биоптата эндометрия является методом исключения ХЭ [15], в то же время данная позиция определена актуальными Клиническими рекомендациями как низкий уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Доказана различная степень экспрессии белков в базальном и функциональном слое эндометрия в разные фазы цикла и при различных концентрациях половых стероидов, и в поле научного поиска остаются многие современные высокотехнологичные виды молекулярных исследований для оценки функционального и базального слоя эндометрия (биопсия проводится в секреторную фазу): тесты на определение рецептивности эндометрия (Endometrial Receptivity Analysis – ERA, Win-Test, ER Map, ER Peak и др.), Рамановская лазерная микроспектроскопия, оценка экспрессии РНК (Adhesio-RT test) для идентификации характерных клеточных подтипов при различных нозологических формах «маточного фактора» бесплодия [28-29]. Фундаментальные исследования позволят в будущем разработать таргетную терапию многих эндометриопатий.

При оптимизации лечебного процесса его необходимо индивидуализировать и учесть, что не найдено значитель-

ного эффекта антибактериальной терапии при ХЭ и поэтому нет необходимости в ее рутинном применении по результатам рандомизированных исследований (уровень доказательности – IID) [9, 17].

Для восстановления секреторной трансформации и рецептивности эндометрия при ХЭ и толщине эндометрия < 8 мм в лютеиновую фазу цикла возможно назначение циклической терапии препаратами эстрогенов и прогестерона. Несколькими рандомизированными исследованиями обоснована гормональная терапия с применением комбинированных оральных контрацептивов на период 3-6 месяцев для улучшения состояния эндометрия (уровень доказательств III C) [26].

Назначая комплексную реабилитацию при ХЭ пациенткам с пролиферативными заболеваниями гениталий (миома матки, эндометриоз) необходимо учитывать, что физические методы ограничены для применения у данной категории пациенток [30].

В комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий возможно применение дополнительных видов терапии (эпигенетической, противовирусной, метаболической, антиоксидантной, энзимов, иммуномодуляторов, физиотерапии, коррекции вагинального биоценоза), однако нет достаточных доказательств высокого качества в поддержку рутинного назначения этих видов лечения. Наибольшее распространение получили антиагрегантная, иммуномодулирующая терапия, применение гранулоцитарного колонистимулирующего фактора роста, плацентарных препаратов и внутриматочное введение аутологичной плазмы [31-33]. Несмотря на разнообразие вышеупомянутых терапевтических стратегий для лечения ХЭ и регенераторно-пластических структурных нарушений, результативность их ограничена и требует дальнейшего изучения, потому данные методики продолжают оставаться в фокусе научных исследований.

Заключение:

Несмотря на достигнутый прогресс в диагностике и лечении ВЗОМТ, распространенность ХЭ высока и ассоциирована с неблагоприятными репродуктивными исходами, значимо снижая женскую фертильность. Необходимо широкое внедрение современных эффективных диагностических методик в алгоритмы обследования пациенток с ХЭ, и поиск высокоточных методов диагностики ХЭ остается актуальной задачей. Сегодня не вызывает сомнений необходимость предимплантационной подготовки эндометрия у пациенток с ХЭ и отягощенным репродуктивным анамнезом. Важно помнить, что при наличии ХЭ риск потери беременности прямо пропорционален числу репродуктивных неудач, и по этой причине современная терапия этого состояния представляет собой целый комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление способности эндометрия к имплантации для полноценной реализации репродуктивной функции и снижения риска акушерских осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T., Vanderpoel Sh., Stevens G.A. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys // *PLoS Med.* – 2012. – Vol. 9, № 12. – P. e1001356 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>.
2. Здравоохранение в России. 2019 / Стат. сб. Росстат. – М., 2019. – 170 с. [Zdravooohranenie v Rossii. 2019 / Stat. sb. Rosstat. – M., 2019. – 170 s. (in Russ.)]. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>
3. Walker M.H., Tobler K.J. Female Infertility. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/>.
4. Deshpande P.S., Gupta A.Sh. Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 12(4). – P. 287-293. https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_140_18.
5. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии // *Лечащий врач.* – 2013 [Unanyan A.L., Kossovich Yu.M. Hronicheskiy endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol antifibroziruyushey terapii // *Lechaschiy vrach.* – 2013 (in Russ.)]. <https://www.lvrach.ru/2012/11/15435572>.
6. Moustafa S., Young S.L. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure [version 1; peer review: 2 approved] // *F1000Research.* – 2020. – Vol. 9(F1000 Faculty Rev). – P. 208. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22403.1>.
7. Российская Ассоциация Репродукции человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2019 год. – СПб.: Изд-во «Типография», 2019. – 55 с. [Rossijskaya Assotsiatsiya Reprodukcii cheloveka. Registr VRT. Otchet za 2019 god. SPB.: Izd-vo «Tipografiya», 2019. – 55 s. (in Russ.)]. https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2019.pdf.
8. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C., De Geyter Ch., Calhaz-Jorge C., Kupka M.S., Motrenko T., Smeenk J., Bergh C., Tandler-Schneider A., Rugescu I.A., Vidacovic S., Goossens V. ART in Europe, 2017: Results generated from European registries by ESHRE // *Hum. Reprod. Open.* – 2021. – Vol. 2021(3). – P. hoab026. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab026>.
9. Министерство здравоохранения РФ. Воспалительные болезни женских тазовых органов: Клинические рекомендации. – 2021. – 46 с. [Ministerstvo zdravooohraneniya RF. Vospalitel'nye bolezni zhenskix tazovyx organov: Klinicheskie rekomendatsii. – 2021. – 46 s. (in Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/643_1.
10. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2013. – № 5. – С. 21-27 [Zarochentseva N.V., Arshakyan A.K., Menshikova N.S., Titchenko Yu.P. Hronicheskiy endometrit: etiologiya, klinika, diagnostika, lechenie // *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* – 2013. – № 5. – S. 21-27 (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskiy-vestnik-akushera-ginekologa/2013/5/downloads/ru/031726-6122201355>.
11. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Токтар Л.Р., Покуль Л.В., Тулупова М.С. «Тонкий» эндометрий – современный взгляд на проблему // *Фарматека.* – 2018. – № 6. – С. 15-22. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.6.15-22> [Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Hamoshina M.B., Kaygorodova L.A., Toktar L.R., Pokul L.V., Tulupova M.S. «Tonkiy» endometriy – sovremennyiy vzglyad na problemu // *Farmateka.* – 2018. – № 6. – S. 15-22 (in Russ.)]
12. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. «Уязвимый» эндометрий: современный взгляд на патогенез и патогенетическую терапию гиперпластических процессов эндометрия // *Репродуктивная медицина.* – 2021. – № 3 (48). – С. 54-60 [Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Hamoshina M.B., Mullina I.A., Artemenko YU.S. «Uyazvimiyy» endometriy: sovremennyiy vzglyad na patogenez i patogeneticheskuyu terapiyu giperplasticheskikh processov endometriya // *Reproduktivnaya medicina.* – 2021. – № 3 (48). – S. 54-60]. <https://ojs.repromed.kz/index.php/journal/issue/view/35>.
13. Ордянц И.М., Коган Е.А. Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. – 20 с. [Ordians I.M., Kogan E.A. Puti preodoleniya privyichnogo nevyinashivaniya. Sanogenez endometriya v profilaktike retsidiva vyikidyisha: vozmozhnosti sistemnoy enzimoterapii. Informatsionnyiy byulleten / pod red. V.E. Radzinskogo. – M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2019. – 20 s. (in Russ.)]. https://praesens.ru/files/2019/Брошюры/Пути%20преодоления%20привычного%20невынашивания_2019.pdf.
14. Puente E., Alonso L., Laganà A.S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 13 (4). – P. 250-256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>.
15. Клинические рекомендации – Женское бесплодие – 2021-2022-2023 (24.06.2021): утв. МЗ РФ. – 50 с. [Klinicheskie rekomendatsii – Zhenskoe besplodie – 2021-2022-2023 (24.06.2021): utv. MZ RF. – 50 s. (in Russ.)]. <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-Zhenskoe-besplodie.pdf>.
16. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. — М.: Мед. информ. агентство, 2005. – 632 с. [Smetnik V.P. Neoperativnaya ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachey / V. P. Smetnik, L. G. Tumilovich. — M.: Med. inform. agentstvo, 2005. – 632 s. (in Russ.)]. <https://www.medlib.ru/library/library/books/85>.
17. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Хронические воспалительные болезни матки (хронический эндометрит): клинический протокол. – 2015. – 13 с. [Respublikanskiy centr razvitiya zdravooohraneniya MZ RK. Hronicheskie vospalitel'nye bolezni matki (hronicheskiy e'ndometrit): klinicheskiy protokol. – 2015. – 13 s. (in Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/хронические-воспалительные-болезни-матки-хронический-эндометрит/14309>.

18. Kitaya K., Nagai Y., Arai W., Sakuraba Y., Ishikawa T. Characterization of Microbiota in Endometrial Fluid and Vaginal Secretions in Infertile Women with Repeated Implantation Failure // *Hindawi Mediators Inflamm.* – 2019. – No. 4893437. <https://doi.org/10.1155/2019/4893437>.
19. AAGL Elevating Gynecologic Surgery. AAGL practice report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE) // *Gynecol. Surg.* – 2017. – Vol. 14. – No. 6. <https://doi.org/10.1186/s10397-017-1007-3>.
20. Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95 (7). – P. 2204-2208. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>.
21. Van den Bosch T., Dueholm M., Leone F.P.G., Valentin L., Rasmussen C.K., Votino A., Van Schoubroeck D., Landolfo C., Installe A.J.F., Guerriero S., Exacoustos C., Gordts S., Benacerraf B., D'Hooghe T., De Moor B., Bro'Imann H., Goldstein S.R., Epstein E., Bourne T., Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46. – P. 284-298. <https://doi.org/10.1002/uog.14806>.
22. Leone F.P.G., Timmerman D., Bourne T., Valentin L., Epstein E., Goldstein S.R., Marret H., Parsons A.R., Gull B., Istre O., Sepulveda W., Ferrazzi E., Van den Bosch T. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 35. – P. 103-112. <https://doi.org/10.1002/uog.7487>.
23. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательский дом Видар, 2020. – 704 с. [Ozerskaya I.A. Ekhografiya v ginekologii. – 3-e izd., pererab. i dop. – M.: Izdatel'skij dom Vidar, 2020. – 704 s. (in Russ.)]. <http://vidar.ru/Product.asp?prdCode=257p>.
24. Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Vartanyan E.V. Predicting of successful implantation at IVF cycles // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32, suppl. 2. – P. 27-29. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1232803>.
25. Kuijsters N.P.M., Methorst W.G., Kortenhorst M.S.Q., Mischi Ch.R.M., Schoot B.Ch. Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* – 2017. – Vol. 35. – P. 50-71. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.019>.
26. Шамилова А.М., Ильина И.Ю., Боровкова Е.И., Доброхотова Ю.Э. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики // *РМЖ. Мать и дитя.* – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 243-249 [Shamilova A.M., Ilina I.Yu., Borovkova E.I., Dobrohotova Yu.E. Hronicheskiy endometrit. Puti uluchsheniya metodov diagnostiki // *RMZh. Mat i ditya.* – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 243-249 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249>.
27. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. – М.: Редакция журнала «Статус презенс», 2020. – 128 с. [Pregravidarnaya podgotovka. Klinicheskij protokol Mezhdisciplinarnoj associacii specialistov reproduktivnoj mediciny (MARS). Versiya 2.0 / [Kollektiv avtorov]. – M.: Redakciya zhurnala «Status prezens», 2020. – 128 s. (in Russ.)]. ISBN 978-5-907218-13-0. http://praesens.ru/files/2020/broschyury/Protokol_MARS.pdf.
28. Dahan M.H., Tannus S. Inconsistencies between endometrial receptivity assay and Adhesio-RT test for the window of implantation in women with repetitive failed donor oocyte embryo transfers // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2021. – Vol. 64, № 5. – P. 462-464. <https://doi.org/10.5468/ogs.21002>.
29. Messaoudi S., Kasmi I., Bourdic A., Crespo K., Bissonnette L., Le Saint C., François Bissonnette F. et Kadoch I.-J. 15 years of transcriptomic analysis on endometrial receptivity: what have we learnt? // *Fertility Res. Pract.* – 2019. – Vol. 5. – P. 9. <https://doi.org/10.1186/s40738-019-0059-7>.
30. Физическая и реабилитационная медицина : национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 688 с. - (Серия «Национальные руководства») [Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina : nacional'noe rukovodstvo / pod red. G. N. Ponomarenko. - M. : GE'OTAR-Media, 2020. - 688 s. - (Seriya «Nacional'nye rukovodstva»). (in Russ.)]. ISBN 978-5-9704-5554-8. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436066.html>.
31. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н., Коваленко М.А. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* – 2015. – Т. 1, №5. – С. 42-49 [Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Rashidov T.N., Kovalenko M.A. Problema tonkogo endometriya i vozmozhnyie puti ee resheniya. Effektivnaya farmakoterapiya // *Akusherstvo i ginekologiya.* – 2015. – Т. 1, №5. – С. 42-49 (in Russ.)]. <https://www.umedp.ru/upload/iblock/85a/85a4002921afdf61cfda5c7fbf0a324a.pdf>.
32. Ковалев М.В., Вартанян Э.В., Доброхотова Ю.Э., Цатурова К.А., Девятова Е.А. Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы при бесплодии и невынашивании // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – Т. 11. – С. 33-38 [Kovalev M.V., Vartanyan E.V., Dobrohotova Yu.E., Tsaturova K.A., Devyatova E.A. Primenenie autologichnoy obogaschennoy trombotsitami plazmyi pri besplodii i nevyinashivanii // *Akusherstvo i ginekologiya.* – 2020. – Т. 11. – С. 33-38 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.33-38>.
33. Bashiri A., Halper K.I. et Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16. – P. 121. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2>.

ЭНДОМЕТРОПАТИЯ ЖӘНЕ БЕДЕУЛІК: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Э.В. Вартамян^{1,3}, Е.А. Девятова¹, К.А. Цатурова^{1,2}, И.М. Девятов³

¹ «Түтіктен шыққан балалар» қосалқы репродуктивті технологиялар клиникасы» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

² Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің «Н.И. Пирогов атындағы Ресей ұлттық медициналық зерттеу университеті» ЖКББ ФМАББМ, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

³ «Ресей халықтар достығы университеті» ЖКББ ФМАББМ, Мәскеу, Ресей Федерациясы

Андатпа

Өзектілігі: бедеуліктің «жатыр факторы» бар емделушілер имплантацияның қайталанатын сәтсіздіктерінің, бедеуліктің нәтижесіз емдеудің және 60-70% жететін репродуктивті шығындардың өте жоғары қаупімен сипатталады, бұл созылмалы эндометриттің (СЭ) болуымен және эмбрионның қалыпты имплантациясына кедергі келтіретін регенеративті-пластикалық бұзылулардың қалыптасуымен түсіндіріледі.

Зерттеудің мақсаты – «жатыр факторының» болуымен байланысты бедеулікті диагностикалау және нәтижесіз емдеу ақуларының қаупін азайту жолдарын іздеуге бағытталған эндометрия жағдайының бұзылуын диагностикалау мен емдеудің қолданыстағы стандарттарын талдау.

Әдістері: MEDLINE, EMBASE және E-LIBRARY халықаралық дерекқорларында келесі: «жатыр факторы», «бедеулік», «созылмалы эндометрит», «эндометриопатия», «ЭКҰ сәтсіздіктері», «эмбриондарды имплантациялаудың қайталанатын сәтсіздіктері» кілт сөздер бойынша жариялану күндері бойынша (2010-2021 жж.) іздеу жүргізілді. СЭ және эндометриопатиямен байланысты бедеулікті диагностикалау және емдеу мәселелеріне арналған барлығы 100-ден астам басылым талданды. Осы шолу үшін өзекті клиникалық ұсыныстар мен тақырыптық ғылыми мақалаларды қамтитын 33 ресейлік және шетелдік ғылыми жарияланымдар іріктеліп алынды.

Нәтижелер: Дереккөздерді талдау көрсеткендей, СЭ-тің нақты таралуы белгісіз және 3-72% аралығында құбылады. Эндометриопатия мен СЭ қалыптасуына әкелетін негізгі себептер: патогеннің болуы, негізгі аурудың болуы, ятрогендік, идиопатиялық. Бұл жағдайлар үшін әдеттегі жойылған клиникалық көрініс және ұрықтылықтың бұзылуы сипатты. СЭ анықтаудың «Алтын стандарты» - бұл эндометрияны морфологиялық және иммуногистохимиялық зерттеу болып табылады. Алайда диагноз қоюдың өлшемшарттары мен зерттеу әдіснамасына қатысты консенсусқа қол жеткізілген жоқ. СЭ және эндометриопатия терапиясы емдеу-оңалту шараларының кешенін білдіреді.

Қорытынды: СЭ және эндометриопатиялар қолайсыз репродуктивті нәтижелермен байланысты. Репродуктивті функцияны толыққанды іске асыру және акушерлік асқинулардың қаупін азайту үшін эндометрияның имплантация қабілетін қалпына келтіруге бағытталған заманауи тиімді диагностикалық және емдік әдістерді оңтайландыру және енгізу қажет.

Түйінді сөздер: «жатыр факторы», бедеулік, созылмалы эндометрит, эндометриопатия, ЭКҰ сәтсіздіктері, эмбриондарды имплантациялаудың қайталанатын сәтсіздіктері.

ENDOMETRIAL DISORDERS AND INFERTILITY: A LITERATURE REVIEW

E.V. Vartanyan¹⁻³, E.A. Devyatova¹, K.A. Tsaturova^{1,2}, I.M. Deviatov³

¹LLC “Test-Tube Babies” Clinic for Assisted Reproductive Technologies, Moscow, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

³RUDN University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance:

Infertile patients with «uterine factor» are characterized by an extreme risk of recurrent implantation failures (RIF), ineffective infertility treatment, and miscarriage, amounting to 60-70%, which is explained by the presence of chronic endometritis (CE) and endometrial disorders that obstruct normal implantation of the embryo.

The study aimed to analyze the existing standards for the diagnosis and treatment of endometrial disorders to find ways to reduce the risk of diagnostic defects and ineffective treatment of infertility associated with the presence of «uterine factor.»

Methods: The search was made in MEDLINE, EMBASE, and E-LIBRARY databases by the following keywords: «uterine factor,» “infertility,» “chronic endometritis (CE),” “endometrial disorders,» “IVF failure,» “recurrent implantation failures (RIF).” Papers published in 2010-2021 were considered. In total, we have analyzed 100 publications on the diagnostics and treatment of infertility associated with CE and endometrial disorders. The analysis involved 33 Russian and foreign publications, including valid clinical guidelines and research articles.

Results: The search analysis showed that the actual prevalence of CE is unknown and varies between 3-72%. Causes for the formation of endometriopathies and CE are the presence of a pathogen, an underlying disease, iatrogenic or idiopathic reasons. Implicit clinical features and impaired fertility are typical for these conditions. The «gold standard» for CE verification is a morphological and immunohistochemical evaluation of the endometrium. However, there is no consensus on the criteria for diagnosis and methodology. Therapy of CE and endometrial disorders requires a complex therapeutic and rehabilitation approach.

Conclusion: CE and endometrial disorders are associated with adverse reproductive outcomes. Modern, effective diagnostic and treatment methods shall be optimized and implemented to restore the ability of the endometrium to fully realize the reproductive function and reduce the risk of obstetric complications.

Keywords: «uterine factor,» infertility, chronic endometritis (CE), endometrial disorders, IVF failure, recurrent implantation failures (RIF).

Данные авторов

Вартанян Эмма Вравовна – д.м.н., доцент, директор ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки»; проф. Каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ; проф. Каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медработников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; президент Саморегулируемого общества «Ассоциация клиник ВРТ», e-mail: vartanyan@aby-ivf.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0337-086X>.

Девятова Екатерина Александровна (корреспондирующий автор) – к.м.н., акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», телефон: 8(903)664-54-17; e-mail: devyatova@baby-ivf.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1533-1593>

Цатурова Кристина Ашотовна – к.м.н., акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки»; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, tsaturova@aby-ivf.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1095-4700>

Девятков Илья Максимович – студент медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», e-mail: toyowill@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6025-8148>

Адрес для корреспонденции: Девятова Е.А., 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Щукинская, д. 2

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Вартанян Э.В.**

научный дизайн – **Вартанян Э.В.**

исполнение заявленного научного исследования – **Девятков И.М.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Девятова Е.А., Цатурова К.А.**

создание научной статьи – **Девятова Е.А., Цатурова К.А.**

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.3: 616.151.511 + 577.164.17+618.177-071.1

DOI: 10.37800/RM.1.2022.68-76

ВРОЖДЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ ВЫСОКОГО РИСКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У БЕРЕМЕННЫХ С БЕСПЛОДИЕМ В АНАМНЕЗЕ

Л.Е. Туманова¹, Е.В. Коломиец¹¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, Украина

Аннотация

Актуальность: Сегодня актуально изучение наследственных тромбофилий и генетических нарушений фолатного цикла у беременных, которые имели бесплодие в анамнезе.

Цель исследования – проанализировать частоту и структуру генных полиморфизмов при врожденных тромбофилиях высокого риска и генетических нарушениях фолатного цикла у беременных с бесплодием в анамнезе.

Методы: Обследованы 122 беременных в возрасте от 20 до 49 лет, в том числе: женщины с эндокринным бесплодием в анамнезе (n=40, Группа 1); женщины с трубно-перитонеальным бесплодием (n=28, Группа 2); женщины, которые имели в анамнезе сочетание эндокринного и трубно-перитонеального факторов бесплодия (n=36, Группа 3); женщины, не имевшие в анамнезе бесплодия (n=18, Группа 4).

Был проведен генетический анализ методом ПЦР в режиме реального времени по собственной технологии Seegene – mTOSCE: одномоментное генотипирование 6-ти полиморфных вариантов 3-х основных генов системы гемостаза, связанных с наследственными тромбофилиями и обменом фолатов.

Результаты: Частота мутаций гена Factor 2 Prothrombin составила от 5% у беременных с эндокринным бесплодием в анамнезе до 11,1% у беременных с сочетанным бесплодием в анамнезе. Частота мутаций гена Factor 5 была самой большой у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе и относится к F5 Leiden, F5 P2 4070 и F5 5249.

Гомозиготные мутации генов фолатного цикла имели беременные с бесплодием в прошлом.

Заключение: Анализ полученных данных показывает, что гомозиготные показатели фолатного цикла наблюдаются только у беременных с бесплодием в анамнезе. С учётом вышеизложенных данных, представляется актуальным своевременное проведение молекулярно-генетического обследования женщин с бесплодием в анамнезе. Это поможет назначить корректирующее патогенетическое лечение и предупредить развитие опасных осложнений: невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, преэклампсии, синдрома задержки роста плода, внутриутробной гибели плода.

Ключевые слова: генетические тромбофилии, эндокринное и трубно-перитонеальное бесплодие в анамнезе, беременность.

Введение: Несомненной является роль тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний и патологических состояний, к которым относятся акушерские осложнения: привычное невынашивание беременности, преэклампсия, синдром задержки роста плода (СЗРП), HELLP-синдром и другие [1-6].

Проблема невынашивания беременности остается одной из главных проблем перинатальной медицины. Постоянное совершенствование методов лечения пациенток, которые длительное время имели эндокринное и трубно-перитонеальное бесплодие, ставит перед врачами вопросы дальнейшего сопровождения их беременностей [7, 8].

Большинство беременных, имевших в анамнезе эндокринное и сочетанное бесплодие, имеют избыточный вес, а наличие ожирения во время беременности ассоциировано с развитием серьезных осложнений для матери и плода. Такие осложнения наиболее характерны для женщин с абдоминальным типом ожирения (висцеральным), которое в большинстве случаев сочетается с комплексом гормональных и метаболических нарушений и является самым неблагоприятным в клинических и прогностических аспектах [9, 10]. В настоящее время особое внимание уделяется изучению тромбофилических осложнений при ожирении [11, 12]. Парадоксально, но при том, что большинство открытий в гемостазиологии связаны с акушерством, длительное время в акушерстве они игнорировались и внедрялись с большим опозданием по сравнению с другими клиническими дисциплинами [13]. При ожирении и наличии метаболических нарушений имеет место гиперкоагуляция, снижается фибринолитическая активность крови, что связано с повышением тромбогенного потенциала [14, 15].

Тромбофилия – повышенная склонность к развитию тромбов в кровеносных сосудах вследствие генетических (30-50% тромбозов) или приобретенных дефектов системы гемостаза. Тромбофилия не всегда приводит к тромбозу, но существенно повышает риск его возникновения. Это не болезнь, а патологическое состояние, которое может привести к заболеванию [16].

Большинство людей долгое время могут не знать о наличии факторов риска тромбозов до появления симптомов. Патологические симптомы могут возникать в связи с беременностью, приемом лекарств, особенностями питания, после хирургического вмешательства, травмы, физического перенапряжения и т.д. Тромбообразование, по сути, нормальный, физиологический процесс, который

препятствует чрезмерному вытеканию крови в местах повреждения сосуда. Однако, когда тромботический процесс является избыточным, он становится патологическим [16,17].

На сегодня выделяют такие виды тромбофилий:

1) врожденные (наследственные, генетически обусловленные) тромбофилии;

2) приобретенные (приобретенные, как результат оперативного вмешательства, серьезных травм, длительного приема лекарств - например, оральных контрацептивов).

Генетически детерминированная или приобретенная склонность может привести к развитию венозной тромбоэмболической болезни (ВТЭБ), а также (по мнению некоторых экспертов) артериального тромбоза. Частота врожденной тромбофилии оценивается на уровне 8% в общей популяции и в 30-50% случаев венозного тромбоза в возрасте < 50 лет.

Патогенез тромбоза почти всегда комплексный. Эпизоды тромбоза возникают вследствие сочетанного влияния наследственных и приобретенных факторов [17].

Классификация тромбофилий по степени риска:

1) легкие (низкого риска) - гетерозиготные формы мутации фактора V Лейдена и гена протромбина 20210А;

2) тяжелые (высокого риска) - гомозиготные формы вышеуказанных мутаций, комбинация гетерозиготных форм этих 2-х мутаций, дефицит антитромбина, антифосфолипидный синдром.

Для диагностики причин тромбофилии и риска развития тромбозов при патологии беременности мы применили генетическое исследование «Полиморфизм генов тромбофилии (Протромбин, Лейденская мутация, МТНFR)».

На сегодня показаниями к назначению генетического исследования в акушерстве и гинекологии являются [18]:

1. Наличие сосудистого тромбоза в анамнезе: случаи наследственной тромбоэмболии в семье, случаи тромбоза в любом возрасте при наличии семейного анамнеза, единственный тромбоз до 50 лет, повторные тромбозы, тромбозы необычной локализации (портальные, брыжеечные, мозговые вены);

2. При акушерской патологии: осложненный акушерский анамнез (привычное невынашивание, преэклампсия, антенатальная гибель плода, СЗРП, преждевременная отслойка плаценты, повторные неудачи ЭКО); женщины, планирующие беременность, имеющие тромбозы в анамнезе, родственников первой степени родства с наследственной тромбофилией и тромбоэмболическими осложнениями при выявлении повышения уровня гомоцистеина;

3. В гинекологии: планирование или применение гормональной контрацепции или гормональной заместительной терапии у женщин, имеющих тромбозы в анамнезе и/или родственников первой степени родства с наследственной тромбофилией, тромбоэмболическими осложнениями, при планировании гинекологических операций;

4. Ситуации высокого риска: массивные хирургические вмешательства, повышение уровня антифосфолипидных антител и/или гипергомоцистеинемия, профилактика тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями [19].

Чаще всего генетически обусловленная тромбофи-

лия впервые проявляет себя во время беременности. Это связано с появлением третьего круга кровообращения – плацентарного, который имеет свои специфические особенности и дает дополнительную нагрузку на организм. Именно поэтому беременность и тромбофилия является опасным сочетанием, которое требует к себе повышенного внимания женщины и врачей.

Также на сегодняшний день широко исследуется в патогенезе основных акушерских осложнений и роль мутаций метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) [5, 7]. Фермент МТНFR играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, потому что катализирует восстановление 5,10 -метилентетрагидрофолата в 5- метилентетрагидрофолат. Последний является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее – S-аденозилметионина, играющего значительную роль в процессе метилирования ДНК. Известно около двух десятков мутаций этого гена, нарушающих функцию фермента. Наиболее изученной мутацией является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т) [20].

Принимая во внимание, что главным осложнением беременностей у женщин с бесплодием является невынашивание, мы пытались выяснить те патофизиологические механизмы, которые с ранних этапов гестационного процесса и до родов определяют особенности течения этих беременностей, с целью спрогнозировать, излечить и снизить частоту данной патологии. Основная нагрузка по формированию репродуктивных потерь приходится на первые 12 недель гестации [21].

Нас заинтересовало изучение наследственных тромбофилий и генетических нарушений фолатного цикла у беременных, имевших бесплодие в анамнезе, ведь ни один из существующих лечебных протоколов не учитывает роль сочетания самых распространенных тромбогенных форм тромбофилии, что приводит к гестационным осложнениям и перинатальным потерям.

Проведенный обзор литературы по этой проблеме показал небольшое количество научных исследований в Украине по тромбофилическим причинам осложнений беременности, родов и перинатального периода у младенцев, рожденных женщинами с бесплодием в анамнезе.

Цель исследования – проанализировать частоту и структуру генных полиморфизмов при врожденных тромбофилиях высокого риска и генетических нарушениях фолатного цикла у беременных с бесплодием в анамнезе.

Материалы и методы:

Когорта исследования

Для достижения поставленной цели было обследовано 122 женщины в возрасте от 20 до 49 лет в I-м триместре беременности, в том числе: женщины с эндокринным бесплодием в анамнезе (Группа 1, n=40); женщины с трубно-перитонеальным бесплодием (Группа 2, n=28); женщины, которые имели в анамнезе сочетание эндокринного и трубно-перитонеального факторов бесплодия (Группа 3, n=36); женщины, забеременевшие самостоятельно и не имевшие в анамнезе бесплодия (Группа 4 – контрольная, n=18.).

Средний возраст беременных с бесплодием в анамнезе составил 38,5 лет, а беременных, не имевших обременен-

ного бесплодием анамнеза – 27,3.

Критерии отбора пациенток в Группу 1 включали наличие в анамнезе следующих состояний: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперпролактинемия (ГП) или их сочетание. У женщин с бесплодием эндокринного генеза в анамнезе чаще всего отмечался СПКЯ или СПКЯ в сочетании с ГП. В 75% случаев, СПКЯ сопровождался метаболическим синдромом, ожирением, инсулинорезистентностью.

Критерии отбора пациенток в Группу 2 включали наличие в анамнезе следующих состояний: внематочные беременности, сактосальпингсы, хронические рецидивирующие сальпингофориты, хронические метриты.

В Группе 3 пациентки имели в анамнезе перед наступившей беременностью сочетание гормонального (СПКЯ и ГП) и трубно-перитонеального факторов бесплодия.

В каждую из первых трех групп включались пациентки, забеременевшие как после оперативного и консервативного лечения бесплодия, так и после ВРТ (ЭКО).

У всех пациенток было получено согласие на проведение генетических исследований.

Объектом исследования явились мутации в генах Factor 2 Prothrombin, Factor 5 Лейден, MTHFR 677 и MTHFR 1298.

Методы исследования

Было проведено одномоментное генотипирование 6-ти полиморфных вариантов 3-х основных генов системы гемостаза, связанных с наследственными тромбофилиями и обменом фолатов. Генетический анализ проводили высокочувствительным методом ПЦР в режиме реального времени по собственной технологии Seegene - mTOCE Technology на амплификаторе CFX- 96 № 785 BR18596 «BIO-RAD» (США).

Активность фактора/фермента менялась в результате нуклеотидных замен в кодирующем его гене:

1. По отношению к факторам свёртывания системы гемостаза различали высокую и среднюю степень риска тромбозов: аллель «нейтральный» - нормальная активность фактора, «гетерозигота по мутантному аллелю» характеризовалась изменением активности фактора и средней степенью риска тромбозов, «гомозигота по мутантному аллелю» - значительным изменением функциональной активности фактора и высокой степенью риска тромбозов.

2. Относительно ферментов фолатного цикла: аллель «нейтральный» – нормальная активность фермента, «гетерозигота по мутантному аллелю» – пониженная активность фермента, «гомозигота по мутантному аллелю» – значительно пониженная активность фермента. Пониженная активность фермента приводила к нарушению метаболического пути преобразования гомоцистеина, увеличению его содержания в плазме крови (гипергомоцистеинемии) и вероятности развития патологических состояний.

Достоверность для относительных величин оценивали по методу углового преобразования Фишера.

Результаты: Беременность была получена у пациенток с бесплодием как после консервативных и оперативных методов лечения, так и после применения программ ВРТ(ЭКО). Женщины, забеременевшие после консерва-

тивного и оперативного лечения бесплодия составили: в Группе 1 – 40%, в Группе 2- 25%, в Группе 3 – 10%. Беременность наступила после применения ВРТ(ЭКО) по группам: в Группе 1 – у 60%, в Группе 2 – 75%, в Группе 3 – у 90%.

Наиболее высокая частота угрожающих ранних и поздних выкидышей и преждевременных родов отмечалась в Группе 1 и 3: в I триместре этот показатель достигал 89%. Так, у 5% женщин в Группе 1, у 4% – в Группе 2 и у 6% – в Группе 3 беременность закончилась ранними самопроизвольными выкидышами, тогда как в контрольной Группе 4 этот показатель составил 1%. Поздние выкидыши были у 5% женщин в Группе 1 и 3, у 3% – в Группе 2 и у 1% – в Группе 3. Наиболее частой причиной поздних выкидышей было развитие истмико-цервикальной недостаточности – до 30% у пациенток Групп 1 и 3, имевших гиперандрогению.

Несмотря на массивную поддерживающую терапию в первых трёх группах, направленную на сохранение беременности, отмечена тенденция к увеличению доли осложнений, связанных с угрозой прерывания беременности, у беременных после ВРТ по сравнению с самостоятельными беременностями.

Каждая четвертая беременность в Группе 1 и каждая третья – в Группе 3 закончилась преждевременными родами независимо от метода оплодотворения, из них 90% составили поздние преждевременные роды и только 10% – ранние.

Акушерские гипертензивные расстройства чаще всего встречались у беременных Групп 1 и 3 и составили от 20% до 35%. Значительно меньше этих осложнений было в Группе 2 – до 10%. Обращает на себя внимание и тяжесть течения этих состояний. Так, тяжелая преэклампсия отмечалась у 10% женщин в Группе 1 и 15% в Группе 3, преэклампсия средней степени тяжести – у 20% женщин в Группе 1 и 25% в Группе 3.

Плацентарная недостаточность часто выявлялась у беременных всех групп, имевших бесплодие в анамнезе. Так, в Группе 1 и 3 она составила 25% и 30%, соответственно, а в Группе 2 – 15%, в то время, как в Группе 4 плацентарная недостаточность встречалась только у 5% беременных.

СЗРП также чаще встречался у беременных, имевших в прошлом бесплодие. Так, СЗРП зарегистрирован у 10% женщин в Группе 1, у 8% - в Группе 3, у 12%, в Группе 2 и только у 2% в Группе 4.

Следует отметить, что показатели перинатальной заболеваемости составили 30,2%, 27,5% и 40,5% в Группе 1, 2 и 3, соответственно, и были статистически достоверно ($p > 0,05$) выше по сравнению с контрольной Группой (11,0%). В структуре заболеваемости в Группе 1-3 ведущими были: недоношенность (24,8%, 27,5%, 30,1%), неонатальная желтуха (26,1%, 24,3%, 29,3%), неонатальная энцефалопатия (9,3%, 10,2%, 12,2%), синдром дыхательных расстройств, преимущественно I типа (10,7%, 12,2%, 14,6%), внутрижелудочковые кровоизлияния (3,5%, 3,5%, 4,8%) и ретинопатия недоношенных (1,5%, 1,8%, 2,4%). В контрольной Группе частота недоношенных новорожденных составила 8,0%, среди которых у 9,3% отмечалась неонатальная желтуха.

Патологические изменения в коагулограмме в динамике беременности у женщин трёх основных групп чаще обнаруживались в III триместре. Так, высокий уровень фибриногена (6-8 г/л) отмечался в III триместре у всех беременных Групп 1-3 независимо от формы бесплодия (до 66,7%), в Группе 4 этот показатель был повышен только у 20% женщин.

Антифосфолипидный синдром встречался у беременных Групп 1 и 3 в 3-4%, в Группе 2 – у 2%. В Группе 4 ни у кого не был обнаружен антифосфолипидный синдром.

В таблице 1 представлены результаты исследования

мутаций в гене Factor 2 Prothrombin у беременных с различными видами бесплодия в анамнезе по группам. Так, в Группе 1 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена встречались у 5% пациенток. В Группе 3 гомозиготы мутантного гена встречались у 11,1%. В Группе 2 и 4, 100% женщин имели нейтральный аллель.

Таким образом, мутантный Factor 2 Prothrombin обнаруживался только у женщин с эндокринным и сочетанным бесплодием, и его частота достигала 10%.

Таблица 1 – Показатели мутаций Factor 2 Prothrombin 20210 у беременных с бесплодием в анамнезе по группам, абс. (%)

Показатель		Группа обследованных женщин			
		Группа 1, n=40	Группа 2, n=28	Группа 3, n=36	Группа 4, n=18
Factor 2 Prothrombin 20210 G>A	G/G нейтральный аллель	36 (90%)	28 (100%)	32 (88,9%)*	18 (100%)
	G/A гетерозигота	2 (5%)	-	-	-
	A/A гомозигота	2 (5%)	-	4 (11,1%)	-

Примечание: *Разница достоверна относительно показателей контрольной группы, $p < 0,05$

Результаты выявления мутаций Factor 5 у беременных с бесплодием в анамнезе по группам представлены на рисунке 1. Так, в Группе 1 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена с Лейденской мутацией встречались у 5% и 10% пациенток, в Группе 2 – одинаково по 14,3%. В Группе 3 гетерозиготы мутантного гена встречались в 11,1%. В 4 группе у 100% женщин был нейтральный аллель по Лейденской мутации.

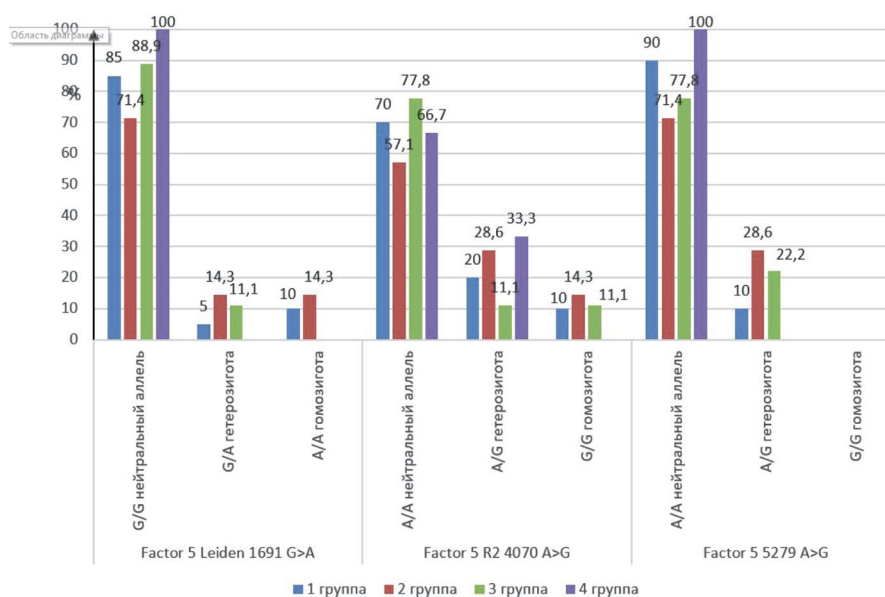


Рисунок 1 – Показатели мутаций Factor 5 у беременных с бесплодием в анамнезе по группам

В Группе 1 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена Factor 5 R2 4070 встречались соответственно у 20% и 10% пациенток, в Группе 2 - у 28,6% и у 14, 3%. В Группе 3 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена встречались одинаково часто – у 11,1% женщин. В 4 группе гетерозиготы мутантного гена R2 4070 были у 33,3% женщин.

В Группе 1 гетерозиготы мутантного гена Factor 5 5279 встречались у 10% пациенток, в Группе 2 – у 28,6%. В Группе 3 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена Factor 5 5279 встречались одинаково часто – у 22,2% женщин. Все женщины в Группе 4 имели нейтральный аллель.

Таким образом, частота наличия мутаций гена Factor 5 (гетерозиготы и гомозиготы) была самой большой у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе, это относится к F5 Leiden, F5 P2 4070 и F5 5249.

Также мы исследовали MTHFR у беременных с бесплодием в анамнезе по группам (рисунок 2). Так, в Группе 1 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена MTHFR 677 встречались у 50% и 10% пациенток, в Группе 2 гетерозиготы были у 28,6%. В Группе 3 гетерозиготы мутантного гена MTHFR 677 встречались в 66,7%. В Группе 4 гетерозиготы мутантного гена встречались у 27,7% женщин, гомозиготы не встречались.

Так, гетерозиготы и гомозиготы по мутантному гену MTHFR 1298 встречались в Группе 1 у 50% и 15% пациенток, соответственно; в Группе 2 были одинаковые показатели – по 28,6%. В Группе 3 гетерозиготы и гомозиготы по мутантному гену MTHFR 1298 встречались у 22,2% и 11,1% женщин, соответственно. В Группе 4 встречались только гетерозиготы мутантного гена (33,3% женщин).

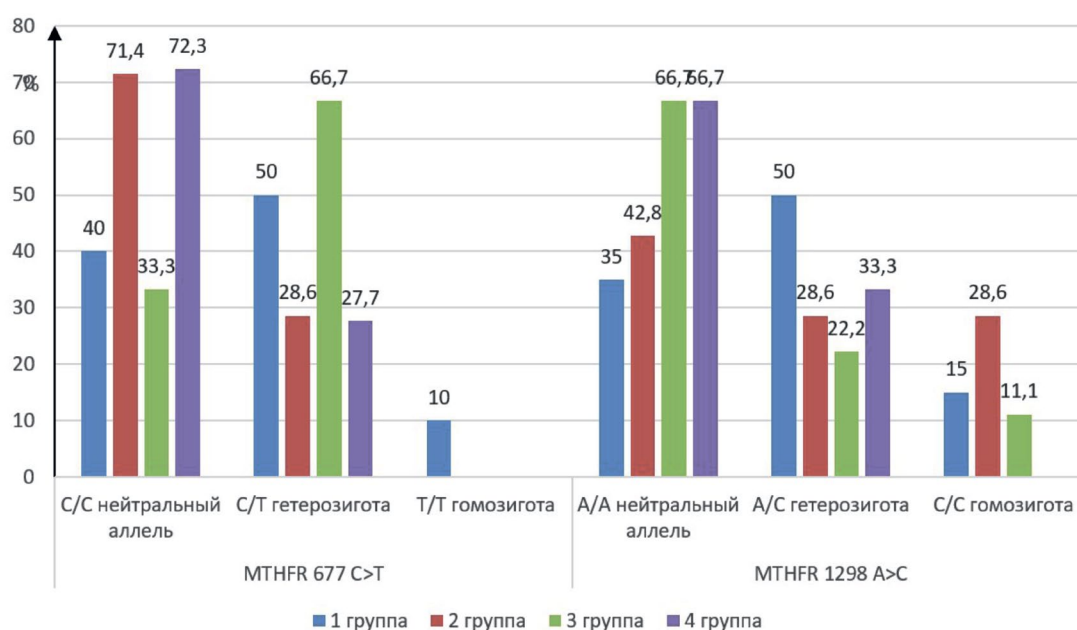


Рисунок 2 – Показатели мутаций MTHFR у беременных с бесплодием в анамнезе по группам

Обсуждение:

1. Обнаружены отклонения в носительстве генов тромбофилии во всех группах беременных с бесплодием в анамнезе. Так, в группе беременных с эндокринным бесплодием в анамнезе гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена Factor 2 Prothrombin встречались одинаково у 5% пациенток. В группе беременных с сочетанным бесплодием в анамнезе гомозиготы по этому же мутантному гену встречались в 11,1% случаев.
2. Частота патологических мутаций Factor 5 (гетерозиготы и гомозиготы) была самой большой у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе и относится к F5 Leiden, F5 P2 4070 и F5 5249.
3. Патологические мутации (гетерозиготы) генов фолатного цикла встречались довольно часто у беременных всех групп, однако гомозиготные аллели этих генов наблюдались только у беременных, с бесплодием в анамнезе.

Прогноз тромбофилии зависит от её типа, наличия и тяжести предыдущих случаев тромбоза, а также присутствующей коморбидности. Специфическое лечение тромбофилии отсутствует и тактику её лечения подбирают индивидуально. Консервативные методики предусматривают комплексный подход и включают в себя:

- диету, исключающую употребление жирных и жареных блюд, а также продуктов с высоким содержанием холестерина;
- ношение во время беременности эластичного трикотажа (бинтование, компрессионные чулки)
- приём фармакологических средств (деагрегантов, антикоагулянтов и вазодилататоров).

Исследование на материнскую тромбофилию следует проводить на предгравидарном этапе с целью назначения своевременного патогенетически обоснованного лечения с акцентом на терапию в фертильном цикле, что даст возможность улучшить перинатальные исходы у этих женщин.

Все беременные женщины с диагностированной тромбофилией подлежат регулярному акушерскому мониторингу; особенно это касается пациенток после 35 лет, после ВРТ, с привычным невынашиванием.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют, что патологические мутации Factor 2 Prothrombin встречаются не часто и обнаруживаются у беременных, имевших эндокринное бесплодие в анамнезе. Патологические мутации Factor 5 проявляются чаще и присущи беременным, которые имели трубно-перитонеальное и сочетанное бесплодие в анамнезе. Чаще всего у беременных разных групп встречаются патологические мутации генов фолатного цикла.

Анализ полученных данных показывает, что гомозиготные показатели фолатного цикла наблюдаются только у беременных с бесплодием в анамнезе. Принимая во внимание вышеизложенные данные, представляется актуальным своевременное проведение молекулярно-генетического обследования женщин с бесплодием в анамнезе. Это поможет назначить корректирующее патогенетическое лечение и предупредить развитие опасных осложнений: невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, СЗРП, внутриутробной гибели плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алегина Е.В., Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е. Генный полиморфизм как фактор, предрасполагающий к привычным потерям беременности // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 25-31 [Alegina, E.V., Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A., Trofimov D.Yu., Donnikov A.E. Gennyiy polimorfizm kak faktor, predraspologayushchiy k privyichnyim poteryam beremennosti // Akusherstvo i ginekologiya – 2014. – №4. – С. 25–31 (in Russ.)] <https://aig-journal.ru/articles/Gennyi-polimorfizm-kak-faktor-predraspolagaushii-k-privyichnym-poteryam-beremennosti.html>;
2. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С. Наследственная тромбофилия: дифференциальный подход к оценке риска акушерских осложнений // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – С. 3-9 [Aylamazyan, E.K. Zaynulina M.S. Nasledstvennaya trombofiliya: differentsialnyiy podhod k otsenke riska akusherskikh oslozhneniy // Akusherstvo i ginekologiya . – 2010. – №3. – С.3–9 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15175701>;
3. Бондарь Т.П., Муратова А.Ю. Генетические факторы развития тромбофилии у беременных // Вестник РУДН. Серия «Медицина», 2012. – Т.1, №1. – С. 119–120 [Bondar T.P., Muratova A.Yu. Geneticheskie faktoryi razvitiya trombofilii u beremennyih // Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina» 2012. – Т.1, №1. – С. 119–120 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-factory-razvitiya-trombofilii-u-beremennyih/viewer>;
4. Газиева, И.А., Чистякова Г.Н., Ковалев В.В. Полиморфизмы генов фолатного обмена и показатели функционального состояния эндотелия в ранние сроки беременности: факторы риска развития гестационных осложнений // Акушерство и гинекология. – 2013. – №1. – С. 57–62. [Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Kovalev V.V. Polimorfizmyi genov folatnogo obmena i pokazateli funktsionalnogo sostoyaniya endoteliya v rannie sroki beremennosti: faktoryi riska razvitiya gestatsionnyih oslozhneniy // Akusherstvo i ginekologiya. – 2013. – №1. – С. 57–62]. <https://aig-journal.ru/articles/Polimorfizmy-genov-folatnogo-obmena-i-pokazateli-funktsionalnogo-sostoyaniya-endoteliya-v-rannie-sroki-beremennosti-factory-riska-razvitiya-gestacionny.html>;
5. Дедов, И.И. Морбидное ожирение / Под ред. И.И. Дедова. – М.: МИА, 2014. – 608 с. [Dedov, I.I. Morbidnoe ozhirenie. Pod red. I.I. Dedova. – М.: МІА (2014): 608 p. (in Russ.)].
6. Пшеничникова Т.Б., Передеряева Е.Б., Донина Е.В., Гадаева З.К. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2013. – Т. 7, №4. – С. 35–43 [Pshenichnikova T.B., Perederyaeva E.B., Donina E.V., Gadaeva Z.K. Mesto trombofilii v strukture sindroma poteri ploda u zhenshin s metabolicheskim sindromom. // Akusherstvo, ginekologiya i reproduktologiya. – 2013. – Т. 7, №4. – С. 35–43 (in Russ.)]. http://www.gyn.su/files/Obstetrics,%20Gynecology%20and%20Reproduction_AGR04_2013_Pshenichnikova.pdf;
7. Долгушина В.Ф., Верейна Н.К. Генетические и приобретенные факторы тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2011. – №3. – С. 27–31. [Dolgushina V.F., Vereina N.K. Geneticheskie i priobretennyye faktoryi trombozov u zhenshin s akusherskoy patologiyey v anamneze // Akusherstvo i ginekologiya. – 2011. – №3. – С. 27–31 (in Russ.)]. <https://aig-journal.ru/articles/Geneticheskie-i-priobretennyye-factory-riska-trombozov-u-jenshin-s-akusherskoi-patologii-v-anamneze.html>;
8. Дука Ю.М. Материнська тромбофілія як предиктор виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок з невиношуванням вагітності залежно від маси тіла. // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – №4(42). – С.68-74. [Duka Yu.M. Materynska trombofiliia yak predyktor vynyknennia akusherskykh uskladnen ta perynatalnykh vtrat u zhinok z nevyinoshuvanniam vahitnosti zalezho vid masy tila // Reproduktyvna endokrynolohiia – 2018. – №4(42). – С.68-74 (in Ukr.)]. <http://reproduct-endo.com/article/view/144276/142175>;
9. Жабченко І.А., Сюдмак О.Р. Проблеми відкладеного дітонародження: особливості фертильності в жінок старшого репродуктивного віку та методи їх корекції. //Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – № 5(49). – С.43-49. [Zhabchenko I.A., Siudmak O.R. Problemy vidkladenoho ditonarodzhennia: osoblyvosti fertylnosti v zhinok starshoho reproduktivnoho viku ta metody yikh korektsii // Reproduktyvna endokrynolohiia. – 2019. – № 5(49). – С.43-49 (in Ukr.)]. <http://reproduct-endo.com/article/view/186180/185564>;
10. Жабченко І.А., Сюдмак О.Р. Проблеми відкладеного дітонародження: порушення фертильності у жінок старшого репродуктивного віку та методи їх корекції // Здоров'я України. Тематичний номер. Акушерство. Гінекологія, Репродуктологія. – 2019. – №3 (35). – С.12-14. [Zhabchenko I.A., Siudmak O.R. Problemy vidkladenoho ditonarodzhennia: porushennia fertylnosti u zhinok starshoho reproduktivnoho viku ta metody yikh korektsii // Zdorove Ukrainy. Tematychnyi nomer. Akusherstvo. Hinekologhiia, Reproduktohiia. – 2019. – №3 (35). – С.12-14 (in Ukr.)]. <https://health-ua.com/article/45002-problemi-vdkladenogo-dtonarodzhennya--porushennya-fertilnost-uzhnok-starsho>;

11. Жабченко И.А., Сюдмак О.Р., Коваленко Т.Н., Буткова О.И. Сравнительная характеристика особенностей течения беременности и родов у женщин с бесплодием и ожирением за последние 10 лет // Репродуктивная медицина. – 2019. – №2 (39). – С. 15-20. [Zhabchenko I.A., Syudmak O.R., Kovalenko T.N., Butkova O.I. Sravnitel'naya harakteristika osobennostey techeniya beremennosti i rodov u zhenschin s besplodiem i ozhireniem za poslednie 10 let // Reproductivnaya meditsina. – 2019. – №2 (39). – S.15-20 (in Ukr.)] <https://repromed.kz/%d1%80%d0%b5%d0%b9%d1%80%d0%be%d0%b4%d1%83%d0%ba%d1%82%d0%b8%d0%b2%d0%bd%d0%b0%d1%8f-%d0%bc%d0%b5%d0%b4%d0%b8%d1%86%d0%b8%d0%bd%d0%b0-2019-239/>;
12. Жабченко И.А., Сюдмак О.Р., Бондаренко О.М., Коваленко Т.М., Ліщенко І.С. Пізній репродуктивний вік та ожиріння як підґрунтя для акушерських та перинатальних ускладнень (огляд літератури та результати власних досліджень) // Здоровье женщины. – 2020. – №5-6(151-152). – С. 93-98. [Zhabchenko I.A., Siudmak O.R., Bondarenko O.M., Kovalenko T.M., Lishchenko I.S. Piznii reproductyvnyi vik ta ozhyrinnia yak pidhruntia dlia akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen (ohliad literatury ta rezultaty vlasnykh doslidzhen).” Zdorove zhenshchiny. – 2020. – №5-6 (151-152). – S. 93-98 (in Ukr.)]. <https://doi.org/10.15574/HW.2020.151-152.93>;
13. Жабченко И.А. Невынашивание: бег на месте // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – №3(10) – С.296-311. [Zhabchenko I.A. Nevyinashivanie: beg na meste // Reproductivnoe zdorove. Vostochnaya Evropa. – 2020. – №3(10). – S. 296-311 (in Russ.)]. http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond_publications/reproductivnoe_zdorove_VE/reproductivnoe_zdorove_V-E-2020_3.pdf
14. Жабченко И.А., Занько С.Н., Журавлев А.Ю. Бег на месте // Status Praesens. – 2020. – №4 (69). – С.28-34. [Zhabchenko I.A., Zanko S.N., Zhuravlev A.Yu. Beg na meste // Status Praesens. – 2020. – №4(69). – S.28-34 (in Russ.)]. <https://praesens.ru/files/2020/magazine/SP69.pdf>;
15. Жабченко И.А., Сюдмак О.Р., Ліщенко І.С., Бондаренко О.М.. Особливості мікронутрієнтного обміну у вагітних з ожирінням (огляд літератури) // Запорозький медичний журнал. – 2021. – Т. 23, № 3 (126). – С.446-453 [Zhabchenko I.A., Siudmak O.R., Lishchenko I.S., Bondarenko O.M.. Osoblyvosti mikronutriientnoho obminu u vahitnykh z ozhyrinniam (ohliad literatury) // Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal. – 2021. – T. 23, № 3 (126). – S. 446-453 (in Ukr.)]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.203959>;
16. Жабченко И.А., Сюдмак О.Р., Ліщенко І.С., Бондаренко О.М., Коваленко Т.М., Геревич Н.В. Вагітність у жінок старшого репродуктивного віку: стан проблеми, особливості перебігу, перинатальні наслідки // Журнал НАМН України. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 1-7 [Zhabchenko I.A., Siudmak O.R., Lishchenko I.S., Bondarenko O.M., Kovalenko T.M., Herevych N.V. Vahitnist u zhinok starshoho reproductyvnoho viku: stan problemy, osoblyvosti perebihu, perynatalni naslidky // Zhurnal NAMN Ukrainy. – 2021. – T. 27, № 3. – S.1-7 (in Ukr.)]. <http://journal.amnu.gov.ua/archive-ua/2021-27-3>;
17. Кирющенко П.А., Шмаков Р.Г., Андамова Е.В., Тамбовцева М.А. Алгоритм клинко-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике // Акушерство и гинекология. – 2013. – №1. – С. 101–106. [Kiryuschenkov P.A., Shmakov R.G., Andamova E.V., Tambovtseva M.A. Algoritm kliniko-gemostaziologicheskogo obsledovaniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike // Akusherstvo i ginekologiya. – 2013. – №1. – S.101–6 (in Russ.)]. <https://aig-journal.ru/articles/Algoritm-kliniko-gemostaziologicheskogo-obsledovaniya-v-akushersko-ginekologicheskoi-praktike.html>;
18. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромбофилической готовности / А.П. Момот. – Барнаул: Изд-во Алтайск. гос. ун-та, 2011. – 138 с. [Momot, A.P. Sovremennyye metody raspoznavaniya sostoyaniya trombofilicheskoy gotovnosti. Barnaul: Izd-vo Altaysk. gos. un-ta, 2011. – 138 p. (in Russ.)]. <https://medius.kz/assets/files/2/14.pdf>;
19. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С. 4-9 [Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyivkina L.P. Evolyutsiya predstavleniy o trombofilii i ee roli v problemah reprodukcii cheloveka // Akusherstvo i ginekologiya – 2013. – №2. – S. 4-9 (in Russ.)]. <https://aig-journal.ru/articles/Evoluciya-predstavlenii-o-trombofilii-i-ee-roliv-problemah-reprodukcii-cheloveka.html>;
20. Трифонова Е.А, Габидулина Т.В., Агаркова Т.А., Габитова Н.А., Степанов В.А. Гомоцистеин, полиморфизм гена МТНFR и осложнения беременности. Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С.8–15 [Trifonova E.A, Gabidulina T.V., Agarkova T.A., Gabitova N.A., Stepanov V.A. Gomotsistein, polimorfizm gena MTHFR i oslozhneniya beremennosti // Akusherstvo i ginekologiya – 2011. – №2. – S.8–15 (in Russ.)]. <https://aig-journal.ru/articles/Gomocistein-polimorfizmy-gena-MTHFR-i-oslozheniya-beremennosti.html>;
21. Шихбабаева Д.И., Полужкина Л.Б., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Капустин С.И., Замотина Т.Б., Фоминых М.С., Удальева В.Ю., Зотова И.И., Шмелева В.М., Смирнова О.А., Волошин С.В., Бессмельцев С.С., Четчин А.В., Абдулкадыров К.М. Генетические маркеры наследственной тромбофилии и риск тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией // Клин. онкогематол. Фундамент. иссл-я и клин. практ. – 2017. – Т. 10, №1. – С. 85-92 [Shixbabaeva D.I., Polushkina L.B., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S., Kapustin S.I., Zamotina T.B., Fominyx M.S., Udalyeva V.Yu., Zotova I.I., Shmeleva V.M., Smirnova O.A., Voloshin S.V., Bessmel'cev S.S., Chechetkin A.V., Abdulkadyrov K.M. Geneticheskie markery nasledstvennoj trombofilii i risk tromboticheskix oslozhnenij u bol'nyx s istinnoj policitemiej // Klin. onkogematol. Fundament. issl-ya i klin. prakt. – 2017. – T. 10, №1. – S. 85-92 (in Russ.)]. <https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2017/01/11.pdf>.

АНАМНЕЗИНДЕ БЕДЕУЛІГІ БАР ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ҚАУПІ ЖОҒАРЫ ТУА БІТКЕН ТРОМБОФИЛИЯЛАР ЖӘНЕ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ФОЛАТТЫҚ ЦИКЛ БҰЗЫЛЫСТАРЫ

Л.Е. Туманова¹, Е.В. Коломиец¹

¹«Украина ҰМҒА акад. Е.М. Лукьянова атындағы педиатрия, акушерлік және гинекология институты» ММ, Киев, Украина

Андатпа

Өзектілігі: Бүгінгі таңда анамнезінде бедеулігі болған жүкті әйелдердегі тұқым қуалайтын тромбофилияларды және генетикалық фолаттық цикл бұзылыстарын зерттеу өзекті болып табылады.

Зерттеу мақсаты – анамнезінде бедеулігі бар жүкті әйелдердегі қауіп жоғары туа біткен тромбофилиялар мен генетикалық фолаттық цикл бұзылыстары кезіндегі гендік полиморфизмдердің жиілігі мен құрылымын талдау.

Әдістер: Жас шамасы 20 жастан 49 жасқа дейінгі 122 жүкті әйел тексерілді, солардың ішінде: анамнезінде эндокриндік бедеулігі бар әйелдер (n=40, 1-топ); түтіктік-ішперделік бедеулігі бар әйелдер (n=28, 2-топ); анамнезінде эндокриндік және түтіктік-ішперделік бедеулік факторларының тіркесімі болған әйелдер (n=36, 3-топ); анамнезінде бедеулік болмаған әйелдер (n=18, 4-топ). Seegene – mTOCE меншікті технологиясы – гемостаз жүйесінің тұқым қуалайтын тромбофилиялармен және фолаттардың алмасуымен байланысты негізгі 3 геннің 6 полиморфтық нұсқасын бір мезеттік генотиптеу технологиясы бойынша ПТР әдісімен нақты уақыт режимінде генетикалық талдау жүргізілді.

Нәтижелер: Factor 2 Prothrombin генінің мутациялар жиілігі – анамнезінде эндокриндік бедеулігі бар жүкті әйелдерде 5%-дан бастап, анамнезінде қосарлас бедеулігі бар жүкті әйелдерде 11,1%-ға дейін құрады. Анамнезінде түтіктік-ішперделік бедеулігі бар әйелдерде Factor 5 жиілігі ең үлкен болды және ол F5 Leiden, F5 P2 4070 және F5 5249 жатады. Фолаттық цикл гендерінің гомозиготалық мутацияларына өткен уақытта бедеулігі болған жүкті әйелдер ие болды.

Қорытынды: Алынған деректердің талдауы фолаттық циклдің гомозиготалық көрсеткіштері анамнезінде бедеулігі бар жүкті әйелдерде ғана байқалатынын көрсетті. Жоғарыда баяндалған деректерді ескере отырып, анамнезінде бедеулігі бар әйелдердің молекулалық-генетикалық тексерісін уақытылы жүргізу өзекті мәселе болып көрінеді. Бұл түзетуші патогенездік емді тағайындап, жүктіліктің соңына дейін жетпеу, фето-ұрықжолдастық дисфункция, ұрықтың құрсақішілік дамуының кідіруі, ұрықтың құрсақішілік өлімге ұшырауы сияқты қауіпті асқынулардың дамуын болдырмауға көмектеседі.

Түйінді сөздер: генетикалық тромбофилиялар, анамнездегі эндокриндік және түтіктік-ішперделік бедеулік, жүктілік.

HIGH-RISK CONGENITAL THROMBOPHILIA AND GENETIC FOLATE CYCLE DISORDERS IN PREGNANT WOMEN WITH A HISTORY OF INFERTILITY

L.E. Tumanova¹, E.V. Kolomiets¹

¹GU «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Acad. E.M. Lukyanova NAMS of Ukraine,» Kiev, Ukraine

Abstract

Relevance: Today, the study of hereditary thrombophilia and genetic disorders of the folate cycle in pregnant women with a history of infertility is relevant.

The study aimed to analyze the frequency and structure of gene polymorphisms in high-risk congenital thrombophilia and genetic disorders of the folate cycle in pregnant women with a history of infertility.

Methods: We examined 122 pregnant women aged 20 to 49. They were divided into four groups: Group (n=40) included women with a history of endocrine infertility; Group 2 (n=28) – pregnant women with tube-peritoneal infertility; Group 3 (n=36) included pregnant women with a combination of endocrine and tube-peritoneal infertility factors; Group 4 (n=18) – women without a history of infertility.

Genetic analysis was carried out by real-time PCR using own Seegene – mTOCE technology for simultaneous genotyping of 6 polymorphic variants of 3 major hemostasis system genes associated with hereditary thrombophilia and folate exchange.

Results: Factor 2 Prothrombin mutations in pregnant women occurred in 5% (in patients with previous endocrine infertility) to 11.1% of cases (in patients with combined infertility in the anamnesis). Factor 5 mutation was most common in women with a history of tube-peritoneal infertility and referred to as F5 Leiden, F5 P2 4070, and F5 5249. Homozygous mutations of folate cycle genes had pregnant women with infertility in the past.

Conclusion: Analysis of the data obtained shows that homozygous folate cycle indicators are observed only in pregnant women with a history of infertility. The above data necessitates a timely molecular genetic examination of women with a history of infertility to prescribe corrective pathogenetic treatment and prevent the development of dangerous complications: miscarriage, fetoplacental dysfunction, a delay in intrauterine growth, or intrauterine fetal death.

Keywords: genetic thrombophilia, history of endocrine and tube-peritoneal infertility, pregnancy.

Данные авторов

Л.Е. Туманова – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. О.М. Лукьяновой НАМН Украины», <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>, e-mail: laritu@ukr.net

Е.В. Коломиец – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. О.М. Лукьяновой НАМН Украины», <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>, e-mail: doct_helen@ukr.net

Адрес для корреспонденции: Коломиец Е.В., 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, д. 8

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Коломиец Е.В.**

научный дизайн – **Туманова Л.Е.**

исполнение заявленного научного исследования – **Коломиец Е.В.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Коломиец Е.В.**

создание научной статьи – **Коломиец Е.В.**

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.3-039.11

DOI: 10.37800/RM.1.2022.77-84

ЮВЕНИЛЬНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ КАК ФАКТОР ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

А.К. Аязбеков¹, Р.Г. Нурхасимова¹, А.Б. Аязбекова¹, А.М. Курманова²¹МКТУ имени Х.А. Ясави, Туркестан, Республика Казахстан;²КазНУ имени Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: В настоящее время проблема подростковой беременности и родов остается актуальной. Прежде всего это связано со сложностью и многогранностью проблемы, которая не является чисто медицинской, а, скорее, отражает социальное и экономическое благополучие общества.

Цель исследования – определить особенность течения беременности, исход родов и состояние здоровья новорожденных у девочек-подростков в Туркестанской области в сравнении с беременными благоприятного репродуктивного возраста.

Методы: Проведен ретроспективный анализ историй родов 181 родильниц в возрасте 15-19 лет, рожавших детей в 2018 г. в ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр №3» г. Туркестан (Республика Казахстан). В контрольную группу вошли 200 родильниц в возрасте от 20 до 30 лет. Статистические гипотезы оценивали по параметрическому критерию Стьюдента (t-критерий). Значение $p < 0,05$, рассчитанное для все статистических критериев считали надежной границей статистической значимости.

Результаты: Расчет частоты встречаемости экстрагенитальных заболеваний на одну родильницу показал, что в первой группе он составил 1,4 нозологической единицы на каждую родильницу, тогда как во второй группе – 0,7. На 181 подростковых родов приходилось в среднем по 1,6 манипуляции на одну роженицу. Среди подростков к патологическим родам были отнесены 71,3% случаев, в контрольной группе – 28,0% случаев. Таким образом, удельный вес патологических родов в группе подростков был в 2,5 раза выше по сравнению с группой женщин благоприятного репродуктивного возраста ($p < 0,01$).

Заключение: Высокий уровень распространенности экстрагенитальных заболеваний среди подростков родильниц формирует неблагоприятный фон для течения беременности и родов, послеродового периода. Подростковая беременность ассоциируется с высокой заболеваемостью новорожденных и повышенным риском госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Ключевые слова: ювенильная беременность, подростковая беременность и роды, экстрагенитальные заболевания, осложнения родов.

Введение: В настоящее время проблема подростковой беременности и родов остается актуальной. Прежде всего это связано со сложностью и многогранностью проблемы, которая не является чисто медицинской, а скорее отражает социальное и экономическое благополучие общества.

В этой связи данная проблема, по мнению Новиковой Г.А. и Соловьева А.Г. [1], распадается на две составные части – социальную и медицинскую, находящиеся между собой в тесной связи.

Изучение причин его возникновения и распространения показало, что современная молодежь в подражание взрослым рано начинает половую жизнь, что становится особенно заметным на фоне недостаточной образованности и низкого уровня знаний о современных методах контрацепции [2]. В Казахстане в 2019 г. показатель родов среди девочек-подростков колебался в пределах от 12,77 (г. Алматы) до 39,81 (Мангистауская область) на 1000 женщин, при среднереспубликанском показателе 24,93, что приравнивается к уровню подростковой рождаемости в развивающихся странах [3].

В литературе существуют различные точки зрения на эту проблему. Некоторые авторы считают, что молодой возраст помогает преодолеть физиологические и медицинские сложности родов и благоприятно сказывается на рождении и уходе за ребенком [4]. Однако такая точка зрения является редкостью и подвергается критике со стороны акушер-гинекологов и педиатров. Первые видят в подростковой беременности негативное воздействие на формирование плода, здоровье матери и сам процесс родов, которые зачастую протекают патологически [5] из-за незрелости физиологических процессов в этом возрасте. Вторые рассматривают проблему с точки зрения ребенка и отмечают, что среди несовершеннолетних родильниц преобладают патологические роды, заканчивающиеся рождением ребенка с низким весом из-за конкуренции плода с не окончившим формирование организмом матери [6], а также патологией, вызванной применением инструментального или хирургического вмешательства в процессе родов [7]. S. Neal и др. было показано, что осложнения беременности и родов являются основной причиной смерти подростков практически во всех странах [8]. Также доказано, что среди юных родильниц часто развивается эклампсия, послеродовый эндометрит и системные инфекции [9].

Таким образом, проблема родов в подростковом возрасте остается очень важной в мировом масштабе, как высокоразвитых, так и для развивающихся, в частности для Казахстана.

Цель исследования – определить особенность течения беременности, исход родов и состояние здоровья новорожденных у девочек-подростков в Туркестанской области в сравнении с беременными благоприятного репродуктивного возраста.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ историй родов 181 родильниц в возрасте 15-19 лет, рожавших детей в 2018г. в ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр №3» г. Туркестан (Республика Казахстан). В контрольную группу вошли 200 родильниц в возрасте от 20 до 30 лет. Статистические гипотезы оценивали по параметрическому критерию Стьюдента (t-критерий). Значение $p < 0,05$, рассчитанное для все статистических критериев считали надежной границей статистической значимости.

Результаты: Изучение возрастной категории, на долю которой приходилось наибольшее количество родов в первой группе, показало, что среди них преобладали 17-летние родильницы – 66,8% (n=121) всех родов в этой группе (рисунок 1). Значительное количество родивших (n=38) были в возрасте 18 лет (21,1%). Вклад остальных возрастов был незначительным: доля 16-летних не превышала 8,8% (n=16), а 15-летних – 3,4% (n=6). Таким образом, средний возраст подростков родильниц в первой группе составил $16,9 \pm 1,7$ лет, тогда как во второй группе – $25,8 \pm 2,9$ лет.

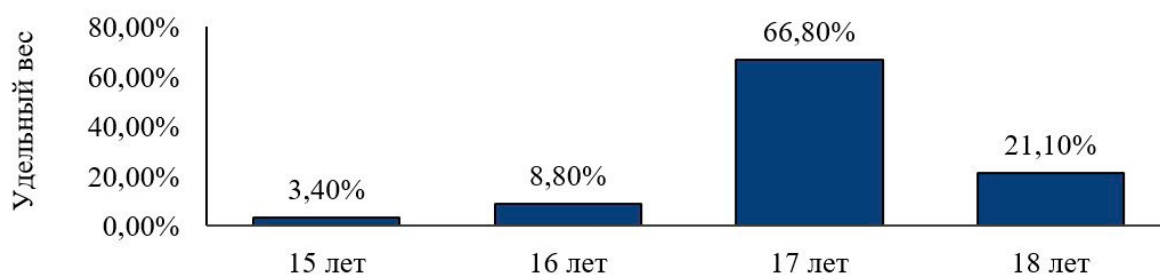


Рисунок 1 – Удельный вес родильниц разного возраста в I группе

Изучение индекса массы тела у женщин первой группы показало, что нормальный индекс определялся у 102 (56,3%), избыточную массу тела разной степени выраженности имели 78 (43,1%) женщин, а недостаточную массу тела – 1 родильница (0,6%). Соматометрическая характеристика родильниц первой и второй групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Индекс массы тела (ИМТ) у родильниц первой и второй групп

ИМТ (кг/м ²)	Физиологическое значение	I группа n=181		II группа n=200	
		Абс.	%	Абс.	%
16 и менее	Выраженный дефицит	0	0		
16-18,5	Недостаточность массы тела	1	0,6	2	1,0
18,5-24,9	Норма	102	56,4	166	83,0
25-30	Избыточная масса тела	43	23,7	16	8,0
30-34,9	Ожирение I степени	19	10,4	10	5,0
35-40	Ожирение II степени	11	6,1	2	1,0
40 и более	Ожирение III степени	5	2,8	4	2,0
Всего		181	100	200	100

Как видно из таблицы 1, дисгармоничное развитие у родильниц первой группы проявлялось в виде избыточной массы тела и ожирения (n=78, 43,1%). При этом, у большинства обследованных вес тела колебался в пределах 25-30 кг/м² ($23,7 \pm 6,9\%$). У 35 (19,9%) подростков отмечено выраженное ожирение разной степени.

Во второй группе количество родильниц с избыточным весом разной степени выраженности было в 2,4 раза меньше (32 против 78 человек) и их доля не превышала 16,0%. И в этом случае преобладали женщины с ИМТ в пределах 25-30 кг/м² (8,0%). Полученные данные отражали общее положение со здоровьем девушек-подростков в Туркестанской области: у большинства беременных подростков определялось дисгармоничное физическое развитие со сдвигом в сторону избыточного веса.

Изучение национального состава родильниц и их семейного состояния в выделенных группах, а также образовательного статуса показало, что основную часть в обеих группах составляли казашки (56,7% и 59,0%, соответственно).

Представителей узбекской национальности в первой и второй группах было 41,7% и 40,0%, тогда как русских – 1,5% и 1,0%, соответственно.

Из первой группы обучались в вузах и сузах 67 из 181 (37,0%) женщины, имели или получали среднее школьное образование – 114 (63,0%). Таким образом, большинство родильниц-подростков во время беременности и родов имели незаконченное среднее образование и продолжали учебу в различных учебных заведениях.

Во второй группе, из 200 родильниц имели высшее образование 100 (50,0%), среднее специальное – 42 (21,0%) и 50 (25,0%) – среднее школьное образование. Доля женщин, продолжавших обучение, составила 4,0%.

То есть, практически все родильницы первой группы являлись студентами или ученицами разных ступеней образования, тогда как во второй группе процесс обучения был практически закончен и большинство женщин имели тот или иной вид образования.

В свете этого, настораживающей является информация по количеству родов в выделенных группах: если во второй группе родильниц, забеременевших повторно, было 67,0% (134 человек), что является нормальным, то в первой группе, среди подростков, этот показатель был очень тревожным, т.к. отмечался у 35 наблюдаемых из 181, что составило 19,3% (рисунок 2).

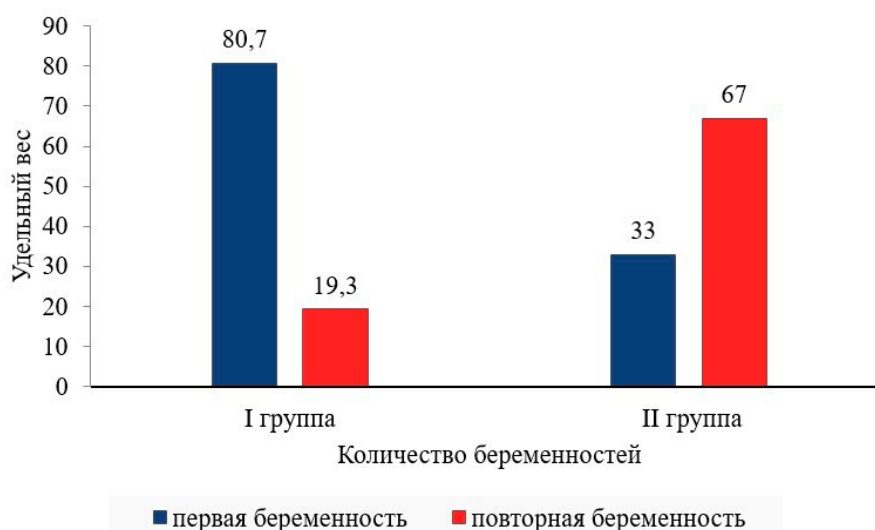


Рисунок 2 – Удельный вес первых и вторых родов в I и II группах

Из этих 35 повторно беременных из первой группы повторные роды были только у 17 (48,6%), тогда как остальные не смогли доносить беременность и у них в анамнезе отмечались самопроизвольные выкидыши, аборт по медицинским показаниям, замершие беременности. У 6 из 35 (17,1%) повторно беременных подростков определялись рубцы на матке после первых родов путем кесарева сечения, что предполагало возможное родоразрешение последующих беременностей оперативным путем.

В ходе исследования родильницы обеих групп были обследованы на наличие экстрагенитальных заболеваний. Из таблицы 2 видно, что у родильниц первой и второй групп наиболее часто выявляемыми заболеваниями были анемия (72,4% и 50,5% соответственно), заболевания щитовидной железы (28,2% и 15,0% соответственно), патология ЖКТ (18,2% и 10,0% соответственно). Расчет частоты встречаемости экстрагенитальных заболеваний на одну родильницу показал, что в первой группе он составил 1,4 нозологической единицы на каждую родильницу, тогда как во второй группе – вдвое меньше (0,7).

Таблица 2 – Выявление сопутствующей соматической патологии у беременных I и II групп

Нозологическая форма	I группа n=181		II группа n=200	
	Абс.	%	Абс.	%
Анемия разной степени	131	72,4	101	50,5
Болезни ССС	5	2,8	6	3,0
Болезни органов дыхания	25	13,8	4	2,0
Болезни щитовидной железы	51	28,2	30	15,0
Болезни ЖКТ	33	18,2	20	10,0

Таблица 2 (продолжение)

Болезни нервной системы	7	3,9	14	7,0
Болезни эндокринной системы	10	5,5	18	9,0
Всего заболеваний	262	-	146	-

По результатам проведенного исследования был составлен медико-социальный портрет несовершеннолетних родильниц Туркестанской области. Среди наиболее часто встречаемых признаков оказались:

- средний возраст – 16,9±1,7 лет;
- ИМТ – в пределах нормы (56,4±11,4%);
- национальность – казашки (56,7%);
- место проживания – город (62,8%);
- семейный статус – замужем (официальный или гражданский брак) (69,1%);
- первородящие (80,7%);
- образование – учащиеся (100,0%),
- запланированная беременность (69,1%),
- анемия разной степени выраженности (72,4 ±13,4%).

Преждевременные роды имели место в первой группе в 35 случаях, что составило 19,3% в целом по группе и 6,8% от общего количества преждевременных родов за 2018 г. Во второй группе их частота была достоверно ниже: они были отмечены в 14 случаях (7,0%) (рисунок 3).

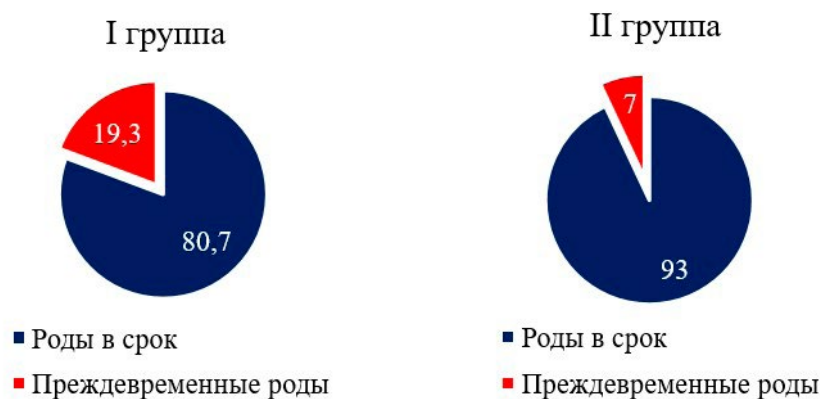


Рисунок 3 – Удельный вес преждевременных родов в I и II группах (%)

У остальных 146 родильниц первой группы роды прошли своевременно. Однако в целом по группе был высоким уровень проведенных манипуляций: на 181 подростковых родов приходилось в среднем по 1,6 манипуляции на одну роженицу. К патологическим были отнесены 129 (71,3%) случаев родоразрешения, а к физиологическим – 52 (28,7%). Во второй группе патологические роды были зафиксированы в 56 (28,0%) случаях, что в 2,5 раза реже по сравнению с первой группой. Таким образом, удельный вес патологических родов в первой группе был достоверно выше, чем во второй группе – 71,3% против 28,0% (p<0,01).

При изучении способов родоразрешения было выявлено, что у подростков кесарево сечение было использовано в 22 случаях (12,2%), во второй – в 30 случаях (15,0%). При этом в процессе родов у подростков в 2 раза чаще использовались малые хирургические вмешательства для успешного родоразрешения.

В нашем исследовании процент живорождаемости в первой группе составил 97,8% (177 случаев), соответственно мертворождаемости – 2,2% (4 случая). Во второй группе эти показатели были лучше – 99,0% и 1,0% соответственно. В 2-х случаях подростковая беременность оказалась многоплодной и закончилась рождением двойни (1,1%). Из 177 живорожденных 25 (13,8%) младенцам первой группы потребовалось наблюдение в условиях палаты интенсивной терапии, тогда как во второй группе интенсивная медицинская помощь была применена только в 10 случаях (5,0%), то есть в 2,8 раза реже, чем в подростковой группе.

Таблица 3 – Сравнительное состояние новорожденных у родильниц I и II групп

Показатель	I группа	II группа
Недоношенность	19,3%	7%
Асфиксии при рождении	9,4%	5%
Внутриутробная задержка развития плода	8,2%	2%

Таблица 3 (продолжение)

Респираторный дистресс синдром и транзиторное тахипноэ	3,3%	1%
Морфофункциональная незрелость	11%	1,7%
Средний вес при рождении	3111.7±249	3780.1±164
Госпитализация новорожденного в палату интенсивной терапии	14,1%	5%

Средняя масса новорожденных в первой группе составила 3111,7±249 г, тогда как во второй группе данный показатель был достоверно выше – 3780,1±164 г ($p<0,05$). Помимо этого, у матерей-подростков в 5 раз чаще рождались недоношенные дети, что подтверждалось высоким удельным весом количества недоношенных детей в первой группе (19,3% против 7,0% в контроле); достоверно чаще отмечалась задержка внутриутробного развития плода (8,2% против 2,0% в контрольной группе) ($p<0,05$). Негативно сказывались ранние роды и на развитии дыхательных расстройств у новорожденных. Так, случаи асфиксии в первой группе были отмечены в 9,4% случаев ($n=17$) против 5,0% ($n=10$) во второй группе ($p<0,05$); дыхательные расстройства в виде респираторного дистресс-синдрома и транзиторного тахипноэ – у 3,3% детей в первой группе ($n=6$) против 1,0% ($n=2$) во второй группе ($p<0,05$).

Полученные данные показывают, что выявленные нарушения в весе новорожденных и наличие у них дыхательных расстройств у рожденных от матерей-подростков протекали на фоне морфофункциональной незрелости, в 21 (11,6%) случае против трёх (1,5%) подобных случаев во второй группе ($p<0,05$).

Обсуждение: Материнские факторы риска могут оказывать существенное влияние на течение беременности, развитие осложнений и выживание новорожденных. Особенностью современного течения беременности и родов у подростков является наступление следующей беременности до совершеннолетия в короткие интергенетические интервалы, что может быть связано с низким образовательным уровнем подростков, экономической зависимостью от семьи и медицинской неграмотностью, по мнению ряда исследователей [10], эти факторы усугубляют социально-экономическую ситуацию и ассоциируются с зависимостью от государственной поддержки, а также высокой детской заболеваемостью и смертностью.

В норме, протекающая беременность должна заканчиваться родами с рождением живого доношенного ребенка. Этот процесс в подростковом возрасте также не всегда протекает гладко из-за анатомо-физиологических и психологических особенностей подростков. Данные факты были показаны в исследованиях Е.С. Михайлина с соавторами (2015, 2018) [11-12].

Подростковая беременность является огромным фактором риска неблагоприятных исходов для ребенка. В их число входят: преждевременные роды, низкий вес при рождении, задержка роста плода, неонатальная и младенческая смертность, многоплодие. Предполагается, что причиной преждевременных родов в подростковом возрасте может быть недостаточная функциональная зрелость внутренних половых органов подростков и их эндокринной сферы, что и является одной из причин преждевременного сокращения матки [13].

Среди родильниц подросткового возраста вдвое чаще применялись ятрогенные вмешательства. Предполагается, что такая ситуация может быть связана с незрелостью половой и центральной нервной системы, незавершенности становления подростка как личности и навыков коммуникации в стрессовой ситуации [14].

У юных родильниц средний вес новорожденных группы был на 668,4 г ниже, чем у родильниц благоприятного репродуктивного возраста. По мнению ряда исследователей, это связано с тем, что в организме подростков растущий плод конкурирует за питательные вещества с организмом матери [15].

Заключение: Высокий уровень распространенности экстрагенитальных заболеваний среди родильниц-подростков формирует неблагоприятный фон для течения беременности и родов, послеродового периода.

В группе юных родильниц частота патологических родов достигала 71,3%, при этом каждые пятые роды произошли преждевременно. В связи с этим, юные беременные входят в группу риска по преждевременным родам и требуют индивидуального подхода к ведению беременности и родов.

Подростковая беременность ассоциируется с высокой заболеваемостью новорожденных и повышенным риском госпитализации в отделение интенсивной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новикова Г.А., Соловьев А.Г. Социальные аспекты подростковой беременности (обзор литературы) // Соврем. Исслед. Соц. Проблем. – 2013. – №9(29). – С. 36 [Novikova G.A., Solov'ev A.G. Social'nye aspekty podrostkovoy beremennosti (obzor literatury) // Sovrem. Issled. Soc. Problem. – 2013. – №9(29). – S. 36 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialnye-aspekty-podrostkovoy-beremennosti-obzor-literatury>;
2. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Чакчурина И.А., Оразмурадова А.А. Акушерские и перинатальные осложнения у юных первородящих // Доктор РУ. – 2019. – №7 (162). – С. 6-11 [Radzinskij V.E., Xamoshina M.B., Chakchurina I.A., Orazmuradova A.A. Akusherskie i perinatal'nye oslozheniya u yunux pervorodyashhix // Doktor RU. – 2019. – №7 (162). – S. 6-11 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-6-11>;
3. Министерство Здравоохранения Республики Казахстан. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения: Статистический сборник / сост. Г.К. Жангарашева и др. – 2019. – 92 с. [Ministerstvo Zdravooxraneniya Respubliki Kazaxstan. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazaxstan i deyatel'nost' organizacij zdravooxraneniya: Statisticheskij sbornik / sost. G.K. Zhangarasheva i dr. – 2019. – 92 s. (in Russ.)]. <https://pharm.reviews/images/document/2021/sbornik-2020-compressed.pdf>.
4. Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г., Берлев И.В. Итоги работы специализированного Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, №1. – С. 105-109 [Mihajlin E.S., Ivanova L.A., Savickij A.G., Berlev I.V. Itogi raboty specializirovannogo Centra po vedeniyu beremennosti i rodov u nesovershennoletnix // Vestnik SZGMU im. I.I. Mechnikova. – 2015. – T. 7, №1. – S. 105-109 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201571105-109>.
5. Mayor S. Pregnancy and childbirth are leading causes of death in teenage girls in developing countries // BMJ. – 2004. – Vol. 328(7449). – P. 1152. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7449.1152-a/>.
6. Hadian T., Mousavi S., Meedy S., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Mohammadi E., Mirghafourvand M. Adolescent pregnant women's health practices and their impact on maternal, fetal, and neonatal outcomes: a mixed-method study protocol // *Reprod. Health.* – 2019. – Vol. 16. – Art. No. 45 <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0719-4>.
7. Самчук П.М., Розалиева Ю.Ю. Течение беременности и родов у первородящих подростков в современных условиях // МНИЖ. – 2019. – №9 (87), ч. 1. – С. 85-89 [Samchuk P.M., Rozalieva Yu.Yu. Techenie beremennosti i rodov u pervorodyashhix podrostkov v sovremennykh usloviyax // MNIZh. – 2019. – №9 (87), ch. 1. – S. 85-89 (in Russ.)]. <https://research-journal.org/medical/techeniya-beremennosti-i-rodov-u-pervorodyashhix-podrostkov-v-sovremennykh-usloviyax/>.
8. Neal S., Mahendra S., Bose K., Camacho A.V., Mathai M., Nove A., Santana F., Matthews Z. The causes of maternal mortality in adolescents in low- and middle-income countries: a systematic review of the literature // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16. – Art. No. 352. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1120-8>
9. Ипполитова М.Ф., Михайлин Е.С., Иванова Л.А. Медико-социальная помощь несовершеннолетним при беременности, родах и в послеродовом периоде // Педиатр. – 2018. – Т. 9, №5. – С. 75-93 [Ippolitova M.F., Mihajlin E.S., Ivanova L.A. Mediko-social'naya pomoshh' nesovershennoletnim pri beremennosti, rodax i v poslerodovom periode // *Pediatr.* – 2018. – T. 9, №5. – S. 75-93 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED9575-93>.
10. Ларюшева Т. М., Истомина Н.Г., Баранов А.Н. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у подростков Архангельской области- сравнительное исследование через 20 лет // Экология человека. – 2016. – №8. – С. 40-44 [Laryusheva T. M., Istomina N.G., Baranov A.N. Techenie beremennosti, rodov i perinatal'nye isxody u podrostkov Arxangel'skoj oblasti- sravnitel'noe issledovanie cherez 20 let // *E'kologiya cheloveka.* – 2016. – №8. – S. 40-44 (in Russ.)]. <https://docplayer.com/amp/63438645-Medicinskaya-ekologiya-ekologiya-cheloveka-laryusheva-tatiana-istomina-natalya-baranov-alexey.html>.
11. Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Шило М.М. Социальный портрет беременной девочки-подростка в современных условиях // Репродукт. здоровье детей подростков. – 2018. – № 1. – С. 28–36 [Mihajlin E.S., Ivanova L.A., Shilo M.M. Social'nyj portret beremennoj devochki-podrostka v sovremennykh usloviyax // *Reprodukt. zdorov'e detej podrostkov.* – 2018. – № 1. – S. 28–36 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2018-00003>.
12. Михайлин Е.С., Деменцов И.Б. Психологические аспекты подростковой беременности // *Фундамент. Исслед.* – 2015. – № 1-1. – С. 199-203 [Mihajlin E.S., Demencov I.B. Psixologicheskie aspekty podrostkovoy beremennosti // *Fundament. Issled.* – 2015. – № 1-1. – S. 199-203 (in Russ.)]. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36795>.
13. Кулавский В.А., Зиганшин А.М., Кулавский Е.В., Зиганшина Э.А. Медико-социальные проблемы преждевременных родов у девочек подростков // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2014. – №3 (58). – С. 47-49 [Kulavskij V.A., Ziganshin A.M., Kulavskij E.V., Ziganshina E'.A. Mediko-social'nye problemy prezhdvremennykh rodov u devochek podrostkov // *Mat' i ditya v Kuzbasse.* – 2014. – №3 (58). – S. 47-49 (in Russ.)]. <https://mednauki.ru/index.php/MD/issue/viewIssue/56/55>.
14. Баринов С.В., Пискалов А.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Дудкова Г.В., Островская О.В., Фрикель Е.А., Дворецкая В.В., Дарбинян А.Э. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин подросткового возраста Омского региона // *Репродукт. здоровье детей подростков.* – 2018. – Т.14, № 4. – С. 23–31 [Barinov S.V., Piskalov A.V., Shamina I.V., Tirskaya Yu.I., Dudkova G.V., Ostrovskaya O.V., Fritel' E.A., Dvoreckaya V.V., Darbinyan A.E'. Osobennosti techeniya beremennosti, rodov i perinatal'nye isxody u zhenshhin podrostkovogo vozrasta Omskogo regiona // *Reprodukt. zdorov'e detej podrostkov.* – 2018. – T.14, № 4. – S. 23–31 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2018-14002>.
15. Ларюшева Т.М., Баранов А.Н., Истомина Н.Г., Сизюхина Н.Н., Ревако П.П. Отличительные особенности акушерских и перинатальных осложнений у девушек 13-18 лет в сравнении с женщинами 20-25 лет // *Репродукт. здоровье детей подростков.* – 2017. – №6. – С. 91-100 [Laryusheva T.M., Baranov A.N., Istomina N.G., Sizyuxina N.N., Revako P.P. Otlichitel'nye osobennosti akusherskix i perinatal'nyx oslozhenij u devushek 13-18 let v sravnenii s zhenshhinami 20-25 let // *Reprodukt. zdorov'e detej podrostkov.* – 2017. – №6. – S. 91-100 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2017-00011>.

КӘМЕЛЕТКЕ ТОЛМАҒАНДАРДЫҢ ЖҮКТІЛІГІ ПЕРИНАТАЛДЫ АСҚЫНУЛАРДЫҢ ФАКТОРЫ РЕТІНДЕ

А.К. Аязбеков¹, Р.Г. Нурхасимова¹, А.Б. Аязбекова¹, А.М. Курманова²

¹Қ.А. Ясауи атындағы ХҚТУ, Түркістан, Қазақстан Республикасы;

²Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Аңдатпа

Өзектілігі: Қазіргі уақытта жасөспірімдердің жүктілігі мен босану мәселесі өзекті болып қалуда. Ең алдымен, бұл таза медициналық емес, керісінше қоғамның әлеуметтік және экономикалық әл-ауқатын көрсететін мәселенің күрделілігі мен көпқырлылығына байланысты.

Зерттеудің мақсаты –Түркістан облысындағы жасөспірім қыздардың қолайлы репродуктивті жастағы жүкті әйелдермен салыстырғанда жүктілік ағымының ерекшелігін, босану нәтижесін және жаңа туған нәрестелердің денсаулық жағдайын анықтау.

Әдістері: Түркістан қаласындағы ШЖҚ «№3 Облыстық перинаталдық орталығы» МҚК-да 2018 жылы бала туған 15-19 жас аралығындағы 181 босанған әйелдің босану тарихын ретроспективті талдау жүргізілді. Бақылау тобына 20-дан 30 жасқа дейінгі 200 босанған әйел кірді. Статистикалық гипотезалар Стьюденттің параметрлік критерийі (t-критерий) бойынша бағаланды. Барлық статистикалық критерийлер үшін есептелген $p < 0,05$ мәні статистикалық маңыздылықтың сенімді шекарасы болып саналды.

Нәтижелері: Бір босанған әйелге экстрагенитальды аурулардың пайда болу жиілігін есептеу бірінші топта ол әрбір босанған әйелге 1,4 нозологиялық бірлікті, ал екінші топта - 0,7 құрағанын көрсетті. 181 жасөспірім босануға бір босанған әйелге орта есеппен 1,6 манипуляция қажет болды. Жасөспірімдер арасында патологиялық босануға 71,3% жағдай, бақылау тобында – 28,0% жағдай жатқызылды. Осылайша, жасөспірімдер тобындағы патологиялық босанудың үлес салмағы қолайлы репродуктивті жастағы әйелдер тобымен салыстырғанда 2,5 есе жоғары болды ($p < 0,01$).

Қорытынды: Жасөспірімдер арасында экстрагенитальды аурулардың таралуының жоғары деңгейі жүктілік пен босану, босанғаннан кейінгі кезең үшін қолайсыз жағдай туғызады. Жасөспірімдердің жүктілігі жаңа туылған нәрестелердің жоғары ауруымен және реанимация бөліміне жатқызу қаупінің жоғарылауымен байланысты.

Түйінді сөздер: *кәмелетке толмағандардың жүктілігі, жасөспірімдердің жүктілігі және босануы, экстрагенитальды аурулар, босанудың асқынулары.*

TEENAGE PREGNANCY AS A FACTOR OF PERINATAL COMPLICATIONS

A.K. Ayazbekov¹, R.G. Nurkhasimova¹, A.B. Ayazbekova¹, A.M. Kurmanova²

¹Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, the Republic of Kazakhstan;

²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: Teenage pregnancy and childbirth remain a relevant problem despite many studies conducted around the world. This is primarily due to the complexity and versatility of the problem, which is not purely medical, but rather reflects the social and economic well-being of the society.

The study aimed to determine the specifics of the course of pregnancy, labor outcome, and the state of health of newborns in adolescent females in the Turkestan region compared with pregnant women of favorable reproductive age.

Methods: We made a retrospective analysis of the labor and delivery record of 181 puerperants aged 15 to 19 years who delivered a child at the Regional Perinatal Center №3 of Turkestan (the Republic of Kazakhstan) in 2018. The control group included 200 puerperants aged 20 to 30 years. Statistical hypotheses were evaluated by the Student's parametric criterion (t-criterion). The value of $p < 0.05$, calculated for all statistical criteria, was considered the expected limit of statistical significance.

Results: The frequency of extragenital pathologies per a puerperal was 1.4 per woman in the first group vs. 0.7 in the second group. The 181 teenage deliveries required an average of 1.6 manipulations per woman in labor. Pathological childbirths accounted for 71.3% among teenage puerperants vs. 28.7% in the control group. Thus, the proportion of pathological childbirths was 2.5 times higher in the adolescent group than in the women of favorable reproductive age ($p < 0.01$).

Conclusions: The high prevalence of extragenital diseases among adolescent puerperants forms an unfavorable background for pregnancy and childbirth, the postpartum period. Teenage pregnancy is associated with high morbidity in newborns and an increased risk of hospitalization to the intensive care unit.

Keywords: *teenage pregnancy, teenage pregnancy and childbirth, extragenital diseases, perinatal complications.*

Данные авторов

Аязбеков Ардак Керимханович (автор для корреспонденции) – магистр медицины, докторант, ассистент кафедры «Акушерства и гинекологии» медицинского факультета МКТУ имени Х.А. Ясави, тел. +77022552404, e-mail: ardak1981@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1277-4292>

Нурхасимова Раушан Габбасовна – к.м.н., профессор МКТУ, заведующая кафедрой «Акушерства и гинекологии» медицинского факультета МКТУ имени Х.А. Ясави, тел. +77016239307, e-mail akush.r.g@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1485-4572>

Аязбекова Алима Батыровна – ассистент кафедры «Специальные клинические дисциплины» Медицинского факультета МКТУ имени Х.А. Ясави, тел. +77788632204, e-mail alima_30.11@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4292-0908>

Курманова Алмагуль Медеубаевна – д.м.н., профессор кафедры «Специальные клинические дисциплины» Школы медицины КазНУ имени Аль-Фараби, тел. +77017616106, e-mail alm_kurmanova@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>

Адрес для корреспонденции: Аязбеков А.К., МКТУ имени Х.А.Ясави, проспект Б. Сагтарханова 29, г. Туркестан 161200, Туркестанская область, Республика Казахстан

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Аязбеков А.К., Аязбекова А.Б.

научный дизайн – Аязбеков А.К., Нурхасимова Р.Г., Аязбекова А.Б., Курманова А.М.

исполнение заявленного научного исследования – Аязбеков А.К., Аязбекова А.Б.

интерпретация заявленного научного исследования – Аязбеков А.К., Нурхасимова Р.Г., Аязбекова А.Б., Курманова А.М.

создание научной статьи – Аязбеков А.К., Нурхасимова Р.Г., Аязбекова А.Б., Курманова А.М.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 612.663.53+616-056.527
DOI: 10.37800/RM.1.2022.85-93

ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ БЕСПЛОДИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВРТ У МУЖЧИН С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ И ОЖИРЕНИЕМ

И.А. Корнеев¹

¹Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Бесплодием страдает примерно 15% супружеских пар, при этом в половине случаев зачатие не наступает в связи с мужским фактором. Еще одной особенно заметной в последние годы проблемой, затрагивающей как мужчин, так и женщин, стал рост распространенности ожирения. Оказалось, что с повышением значения индекса массы тела (ИМТ) у женщин снижается вероятность наступления беременности как при попытках зачатия естественным путем, так и при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а большинство мужчин в бесплодных парах также имеют избыточный вес или страдают ожирением.

Цель исследования – оценить результаты обследования и лечения с применением ВРТ в зависимости от показателя ИМТ у мужчин, состоящих в бесплодном браке.

Методы: Данное ретроспективное исследование основано на результатах анализа клинических данных 368 мужчин, обратившихся за лечением по поводу бесплодия в Международный центр репродуктивной медицины (МЦРМ, г. Санкт-Петербург, РФ) в 2019 г. В ходе обследования у них измеряли рост и вес и рассчитывали ИМТ. Эякулят исследовали в соответствии с руководством ВОЗ 2010 г. Обработку эякулята проводили с использованием градиентной среды (СупраСперм, Origio) по разработанной в МЦРМ методике. Полученные при обследовании и лечении пациентов данные были подвергнуты статистическому анализу.

Результаты: ИМТ мужчин составил $27,4 \pm 4,4$ кг/м², большинство имели избыточный вес и ожирение. Эмбрионы хорошего качества получены у 347 (94,2%) пациентов, беременность наступила в 172 (46,7%) случаях. Не выявлено различий показателей эякулята, качества эмбрионов и частоты наступления беременности в зависимости от ИМТ мужчин.

Заключение: У мужчин, состоящих в бесплодном браке, распространено ожирение. ВРТ позволяют успешно преодолевать бесплодие в браке у мужчин с избыточным весом и ожирением.

Ключевые слова: Бесплодие, ожирение, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)

Введение: Бесплодием страдает примерно 15% супружеских пар, при этом в половине случаев зачатие не наступает в связи с мужским фактором [1]. За последние четверть века произошло снижение на 50-60% числа и концентрации сперматозоидов в эякуляте мужчин в разных странах мира [2]. Еще одной особенно заметной в последние годы проблемой, затрагивающей как мужчин, так и женщин, стал рост распространенности ожирения. Ожирение следует рассматривать не только как один из компонентов метаболического синдрома, предшественник атеросклероза и сахарного диабета типа 2 и фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Оказалось, что с повышением значения индекса массы тела (ИМТ) у женщин также снижается вероятность наступления беременности как при попытках зачатия естественным путем, так и при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Кроме того, было установлено, что в бесплодных парах большинство мужчин также имеют избыточный вес или страдают ожирением [4-7].

Существует несколько причин снижения фертильности мужчин на фоне ожирения. С повышением ИМТ у мужчин снижается копулятивная активность по причине ослабления полового влечения на фоне гипогонадизма и вследствие появления затруднений при осуществлении полового акта, вызванных избыточным накоплением подкожной жировой ткани [8]. У некоторых мужчин развивается так называемый синдром скрытого полового члена, при котором, несмотря на нормальные размеры во время эрекции, значительная его часть остается в толще нависающей жировой клетчатки лобковой области, что препятствует проведению полового акта [9]. Психогенный компонент, обусловленный негативным восприятием образа своего тела, может в значительной степени усугублять копулятивные расстройства [10]. Избыток жировой ткани на бедрах и в нижней части живота у мужчин с ожирением может препятствовать поддержанию оптимального температурного режима мошонки в пределах 33-35 °С, приводить к гипертермии и последующему нарушению сперматогенеза. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты скротальной термографии [11, 12]. У некоторых мужчин с тяжелыми формами ожирения наблюдается липоматоз мошонки, при котором жировая ткань может привести к сдавлению артерии и вен семенного канатика с последующим развитием ишемии и нарушению функции яичек [13]. Нарушение функции сперматозоидов при ожирении является следствием воздействия окислительного стресса: у 30-80 % бесплодных мужчин в эякуляте определяется повышение содержания активных форм кислорода (АФК), способных вызывать повреждение мембран и молекул ДНК мужских гамет [14, 15]. Большое содержание холестерина крови при ожирении может также проявляться в виде его отложений на шейке сперматозоида, приводя к изменению формы, снижению подвижности и утрате способности взаимодействовать с яйцеклеткой [16].

В отличие от женщин, у которых лечение по поводу ожирения позволяет восстановить способность к зачатию [17-19], у мужчин снижение ИМТ, несмотря на нормализацию работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и восстановление копулятивной активности, может сопровождаться ухудшением показателей эякулята и репродуктивной функции в целом [20]. Эти данные можно считать предпосылкой для изучения возможностей стандартной обработки спермы в условиях лаборатории ВРТ для отбора и применения в программах ВРТ сперматозоидов высокого качества, позволяющих преодолеть проблему бесплодия у мужчин, страдающих ожирением.

К инструментам, которые специалисты по репродуктивной медицине используют для количественной оценки повреждений сперматозоидов вследствие избыточной продукции АФК, можно отнести тест на фрагментацию ДНК. Опубликованный в 2021 г. мета-анализ показал отсутствие достоверных различий результатов этого теста по показателям частоты наступления беременности (ЧНБ) и живорождений при применении ЭКО и ИКСИ в связи с бесплодием в браке, что позволяет считать целесообразным проведение дальнейших исследований в этом направлении [21]. Несмотря на то, что были опубликованы сведения о снижении вероятности наступления беременности от мужчин с повышенным ИМТ после применения ВРТ, оказалось, что их жены также нередко имеют повышенные значения ИМТ, что могло негативно отразиться на результатах лечения [22-24].

Цель исследования – оценить результаты обследования и лечения с применением ВРТ в зависимости от показателя ИМТ у мужчин, состоящих в бесплодном браке.

Материалы и методы: Данное ретроспективное исследование основано на результатах анализа клинических данных 368 мужчин, обратившихся за лечением по поводу бесплодия в Международный центр репродуктивной медицины (МЦРМ, г. Санкт-Петербург, РФ) в 2019 г. Продолжительность бесплодия колебалась от 12 до 144 мес. и в среднем составила 36 ± 11 мес., средние значения возраста мужчин и состоящих с ними в браке женщин составили $36,4 \pm 6,2$ лет и $33,9 \pm 5$ года соответственно.

Пациентов с азооспермией, у которых сперматозоиды получали хирургическим путем, в исследование не включали.

Обследование мужчин и женщин проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Российских профессиональных сообществ. Решение о возможности лечения с применением ВРТ принимали с учетом приказа Минздрава России №107н от 30.08.12 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), противопоказаниях и показаниях к их применению». В ходе обследования всем мужчинам и женщинам измеряли рост и вес тел и рассчитывали ИМТ по формуле: $ИМТ = m/h^2$, где: m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах. При наличии сопутствующих клинических признаков абдоминального ожирения мужчин (окружность талии более 94 см) значения ИМТ от 25 до 30 кг/м² рассматривали, как пограничные, свидетельствующие о наличии лишнего веса; от 30 до 35 кг/м² от 35 до 40 кг/м² и от 40 кг/м² и более - как признаки ожирения 1-й, 2-й и 3-й степеней соответственно и рекомендовали консультацию эндокринолога.

Проведении исследования эякулята осуществляли в соответствии с руководством ВОЗ 2010 г [25], объем эякулята, общее количество, концентрацию, а также число и долю подвижных сперматозоидов оценивали в порции эякулята, собранного непосредственно перед ЭКО или ИКСИ. Обработку эякулята проводили с использованием градиентной среды (СупраСперм, Origio) по разработанной в МЦРМ методике [26]. Для стимуляции яичников в протоколе ВРТ применяли рекомбинантный ФСГ или комбинированный препарат рФСГ и ЛГ и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, в качестве триггера использовали человеческий хорионический гонадотропин или декапептил. Фолликулы пунктировали трансвагинально под ультразвуковым контролем. ЭКО или ИКСИ применяли в 110 (29,9%) и 258 (70,1%) парах соответственно, донорские ооциты потребовались в 16 (4,3%)

случаях. В лаборатории ВРТ проводили культивирование эмбрионов, признаки хорошего качества эмбрионов определяли в соответствии с рекомендациями профессиональных сообществ по репродуктивной медицине [27, 28]. Криоперенос проводили при лечении 122 (33,1%) супружеских пар, в 30 (24,6%) случаях ему предшествовало проведение преимплантационного генетического тестирования (ПГТ). Показаниями для ПГТ служили привычное невынашивание беременности, множественные неудачные попытки лечения с применением ВРТ в анамнезе и поздний репродуктивный возраст супругов. В 6 (1,6%) случаях применялась программа суррогатного материнства. Для поддержки лютеиновой фазы цикла назначали интравагинальное введение прогестерона. Повышение уровня чХГ крови через 14 дней после переноса эмбрионов расценивали, как биохимический признак беременности, о наступлении клинической беременности судили по результатам визуализации при УЗИ одного или более плодных яиц в полости матки и рассчитывали показатель ЧНБ на перенос.

Полученные при обследовании и лечении пациентов данные были подвергнуты статистическому анализу. Для сравнения относительных показателей, характеризующих частоту признака, применяли χ^2 -тест и точный метод Фишера, средние значения показателей сопоставляли с помощью t -теста, о влиянии признаков на ЧНБ судили с помощью факторного регрессионного анализа. Выводы о статистической значимости полученных результатов делали при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты: Показатели ИМТ у мужчин варьировали от 19 до 50 кг/м² и в среднем составили $27,4 \pm 4,3$ кг/м², у 123 (33,4%) ИМТ оказался нормальным, избыточная масса тела и ожирение 1-й и 2-й степеней были отмечены у 161 (43,8%), 58 (15,8%) и 26 (7%) пациентов соответственно. ИМТ получивших лечение с применением ВРТ женщин варьировал от 17 до 37 кг/м² и в среднем составил $23,5 \pm 3,8$ кг/м², у 18 (4,9%) женщин обнаружена недостаточная масса тела, у 232 (63%) – нормальная масса тела, ожирение 1-й и 2-й степени выявлено у 96 (26,1%) и 22 (6%) пациенток соответственно. Средние значения объема эякулята, числа, концентрации, а также доли и числа подвижных сперматозоидов в эякуляте составили $2,9 \pm 1,5$ мл; $109,1 \pm 110$ млн; $42 \pm 39,9$ млн/мл, а также $35,8 \pm 19,7\%$ и $45,7 \pm 55,8$ млн соответственно. Эмбрионы хорошего качества были получены у 347 (94,2%) пациентов. Клиническая беременность после переноса наступила в 172 (46,7%) случаях.

Для дальнейшего анализа было произведено распределение пациентов на 4 группы в зависимости от значения ИМТ (до 25 кг/м², от 25 до 30 кг/м², от 30 до 35 кг/м² и более 35 кг/м²), произведены анализ показателей обследования и лечения в группах и их сравнение (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение результатов клинического обследования и лечения в зависимости от значения ИМТ мужчин, состоящих в бесплодном браке

Показатель	Значение ИМТ, кг/м ²			
	до 25 (n=123)	От 25 до 30 (n=161)	От 30 до 35 (n=58)	От 35 и более (n=26)
Возраст мужчин, лет	34,6±4,4	36,4±6,5	40,3±7,1	35,2±6,0
Возраст женщин, лет	32,5±3,8	33,9±5,8	37,0±3,9	33,7±4,3
ИМТ женщин, кг/м ²	23,0±3,7	23,0±2,7	24,3±4,1	27,1±5,6
Объем эякулята, мл	3,0±1,4	2,7±1,4	3,0±2,0	2,7±1,0
Число сперматозоидов, млн	117,0±95,4	103,4±100,5	114,3±143,3	95,6±145,0
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	44,2±38,7	40,5±36,2	45,4±51,6	33,3±38,6
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, %	35,2±17,5	37,7±21,7	32,1±2,4	34,7±17,7
Число прогрессивно подвижных сперматозоидов, млн	40,9±38,9	47,5±56,4	51,0±73,3	45,8±74,1
Доля случаев лечения с получением эмбрионов хорошего качества, %	94,3	93,8	96,6	92,3
Доля программ с применением ИКСИ, %	74	66,2	82	78,3
ЧНБ %	43,9	45,3	58,6	42,3

Не обнаружено достоверных различий между группами по возрасту и структуре гинекологических заболеваний у женщин, состоящих с бесплодным в браке с обследованными мужчинами. Мужчины с нормальным значением ИМТ оказались самыми молодыми – их средний возраст составил 34,6±4,4 года. В целом в изученной нами когорте у мужчин и женщин более старшего возраста мы чаще наблюдали более высокие значения ИМТ, а наибольший (40,3±7,1 лет) показатель среднего возраста был у мужчин с ожирением 1 степени. Большим значениям ИМТ мужчин соответствовали большие значения ИМТ состоящих с ними в браке женщин ($t=14,8$; $p<0,001$), при этом в 17 (4,6%) супружеских парах оба партнера страдали ожирением.

Значения основных показателей эякулята – объема, числа сперматозоидов, концентрации сперматозоидов, а также доли и числа прогрессивно подвижных сперматозоидов оказались высоко вариабельны у представителей каждой группы. Самые высокие показатели общего числа сперматозоидов были обнаружены у мужчин с нормальными значениями ИМТ, а наименьшие значения общего

числа и концентрации сперматозоидов – у мужчин с ожирением 2-й степени; наибольшее среднее значение числа прогрессивно подвижных сперматозоидов было обнаружено у мужчин с ожирением 1-й степени, однако, отличия всех этих величин между исследованными группами не достигли порога достоверности.

Как после ЭКО, так и после ИКСИ у абсолютного большинства мужчин (у 94,3%, 93,8%, 96,6% и 92,3% пациентов с ИМТ до 25, от 25 до 30, от 30 до 35, от 35 и более, соответственно) были получены эмбрионы высокого качества (GR1-2) для последующего переноса, по этим критериям между группами не было выявлено достоверных различий. Результативность программ ВРТ оказалась высокой во всех группах, однако, наивысший показатель частоты наступления беременности на перенос – 58,6% был выявлен в подгруппе мужчин, страдающих ожирением 1-й степени. Значения ЧНБ на перенос при лечении мужчин с нормальным и избыточным весом, а также с ожирением 2-й степени составили 43,9%, 45,3%, а также 42,3% соответственно. Ожирение у женщин вносило негативный вклад в результативность программ ВРТ и при

его сочетании с ожирением мужчин, проведенное лечение оказалось менее эффективным и привело к наступлению беременности лишь в 35% случаев, однако, выявленные различия между группами не достигли порога достоверности. Более высокую ЧНБ при проведении лечения с применением ВРТ наблюдали у женщин более молодого возраста ($p=0,037$) и у мужчин с более высокими показателями объема эякулята, концентрации, общего числа и числа прогрессивно подвижных сперматозоидов ($p<0,003$, $p<0,0001$, $p<0,003$, $p=0,028$ и $p<0,0001$ соответственно).

Обсуждение: Распространенность ожирения и связанных с ним метаболических нарушений, растет во многих странах мира, включая Российскую Федерацию [29]: в настоящее время ожирением страдает 26,9% российских мужчин, средние значения ИМТ у мужчин в возрасте 25-34 лет, 35-44 лет и 55-64 лет составляют 25,8, 27,6 и 28,5 кг/м² соответственно [30]. Полученные нами данные оказались похожими: в данном исследовании, ожирение обнаружено у 84 (22,8%) пациентов, а среднее значение ИМТ оказалось равным 27,4 кг/м². Тем самым, мы подтвердили выводы других отечественных авторов о том, что в бесплодном браке в РФ состоят преимущественно мужчины с избыточным весом и ожирением [6]. Информацию об этом можно рекомендовать для представления в программах высшего и последипломного медицинского образования, при подготовке врачей общей практики, семейной медицины, эндокринологов, урологов, педиатров и др., а также использовать при формировании общеобразовательных программ для пропаганды здорового образа жизни и сохранения репродуктивного здоровья.

Несмотря на большое число опубликованных работ, направленных на поиск связей между ожирением и показателями эякулята, выводы авторов остаются противоречивыми. В настоящем исследовании достоверные различия показателей спермограмм между мужчинами с нормальным и избыточным весом тела или ожирением обнаружены не были. Об отсутствии такого рода закономерностей также свидетельствуют результаты опубликованного в 2010 г. мета-анализа [31], который показал J-образную зависимость между значениями ИМТ и вероятностью раз-

вития бесплодия в браке. Другие исследователи считают, что ожирение не влияет на концентрацию и морфологию сперматозоидов, но может привести к снижению объема эякулята, общего числа и количества жизнеспособных и прогрессивно-подвижных сперматозоидов [32-34]. Складывается впечатление, что на результатах каждой этих работ в значительной мере сказались различия между клиническими показателями в когортах обследованных мужчин и их влиянием на репродуктивную функцию.

Согласно полученным данным, ведущими факторами благоприятного прогноза успешного лечения бесплодия в браке с применением ВРТ оказались хорошо знакомые специалистам по репродуктивной медицине признаки, указывающие на более высокий репродуктивный потенциал супругов: молодой возраст женщины, а также высокие показатели объема эякулята, концентрации, общего числа и числа прогрессивно подвижных сперматозоидов у мужчин. Полученные нами данные о получении эмбрионов хорошего качества и высоких показателей ЧНБ у мужчин вне зависимости от значения их ИМТ представляет интерес и, с учетом исследований других авторских коллективов, позволяют рассматривать применение ВРТ при бесплодии у мужчин с избыточным весом и ожирением, не дожидаясь нормализации веса их тела, если это необходимо с точки зрения лечащего врача. При этом необходимо руководствоваться клиническими рекомендациями профессиональных сообществ, определяющими показания к лечению с применением ВРТ.

Заключение: Полученные в данной работе результаты свидетельствуют о том, что среди мужчин, состоящих в бесплодном браке, преобладали пациенты с избыточной массой тела и ожирением. Необходимо усилить меры профилактики ожирения, а при его выявлении на этапе планирования беременности проводить разъяснение необходимости нормализации ИМТ для восстановления репродуктивного здоровья мужчины. Применение ВРТ позволяет успешно преодолевать проблему бесплодия в браке, в том числе супружеским парам, в которых у мужчин имеется избыточный вес или диагностировано ожирение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 37. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1>.
2. Levine H., Jorgensen N., Martino-Andrade A., Mendiola J., Weksler-Derri D., Mindlis I., Pinotti R., Swan S.H. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis // *Hum. Reprod. Update.* – 2017. – Vol. 1. No. 23(6) – P. 646-659. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx022>.
3. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E.C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S.F., Abraham J.P., Abu-Rhmeileh N.M.E., Achoki T., AlBuhairan F.S., Alemu Z.A., Alfonso R., Ali M.K., Ali R., Guzman N.A., Ammar W., Anvari P., Banerjee A., Barquera S., Basu S., Bennett D.A., Bhutta Z., Blore J., Cabral N., Nonato I.C., Chang J.C., Chowdhury R., Courville K.J., Criqui M.H., Cundiff D.K., Dabhadkar K.C., Dandona L., Davis A., Dayama A., Dharmaratne S.D., Ding E.L., Durrani A.M., Esteghamati A., Farzadfar F., Fay D.F.J., Feigin V.L., Flaxman A., Forouzanfar M.H., Goto A., Green M.A., Gupta R., Hafezi-Nejad N., Hankey G.J., Harewood H.C., Havmoeller R., Hay S., Hernandez L., Husseini A., Idrisov B.T., Ikeda N., Islami F., Jahangir E., Jassal S.K., Jee S.H., Jeffreys M., Jonas J.B., Kabagambe E.K., Khalifa S.E., Keghe A.P., Khader Y.S., Khang Y.H., Kim D., Kimokoti R.W., Kinge J.M., Kokubo Y., Kosen S., Kwan G., Lai T., Leinsalu M., Li Y., Liang X., Liu S., Logroscino G., Lotufo P.A., Lu Y., Ma J., Mainoo N.K., Mensah G.A., Merriman T.R., Mokdad A.H., Moschandreas J., Naghavi M., Naheed A., Nand D., Narayan K.M.V., Nelson E.L., Neuhouser M.L., Nisar M.I., Ohkubo T., Oti S.O., Pedroza A., Prabhakaran D., Roy N., Sampson U., Seo H., Sepanlou S.G., Shibuya K., Shiri R., Shiue I., Singh G.M., Singh J.A., Skirbekk V., Stapelberg N.J.C., Sturua L., Sykes B.L., Tobias M., Tran B.X., Trasande L., Toyoshima H., Vijver S., Vasankari T.J., Veerman J.L., Velasquez-Melendez G., Vlassov V.V., Vollset S.E., Vos T., Wang C., Wang X.R., Weiderspess E., Werdecker A., Wright J.L., Yang Y.C., Yatsuya H., Yoon J., Yoon S.J., Zhao Y., Zhou M., Zhu S., Lopez A.D., Murray C.J.L., Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet. Elsevier.* – 2014. – Vol. 384 (9945). P. 766-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8).
4. Ramlau-Hansen C.H., Thulstrup A.M., Nohr E.A., Bonde J.P., Sorensen T.I.A., Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1634-1637. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem035>.
5. Pinborg A., Gaarslev C., Hougaard C.O., Andersen P.K., Boivin J., Schmidt L. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples // *Reprod. Biomed. Online.* – 2011. – Vol. 23. – P. 490-499. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.010>.
6. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Свиридова М.А., Лутов Ю.В. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2016. – Т. 17. – № 3. – С. 47–53. [Epanchinceva E.A., Selyaticckaya V.G., Sviridova M.A., Lutov Yu.V. Mediko-social'nye faktory riska besplodiya u muzhchin // *Andrologiya i genital'naya xirurgiya.* – 2016. – Т. 17. – № 3. – С. 47–53]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-3-47-53>.
7. Sundaram R., Mumford S.L., Buck Louis G.M. Couples' body composition and time-to-pregnancy // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32. – P. 662-668. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex001>.
8. Kolotkin R.L., Binks M., Crosby R.D., Ostbye T., Gress R.E., Adams T.D. Obesity and sexual quality of life // *Obesity (Silver Spring).* – 2006. – Vol. 14. – No.3. – P. 472-479. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.62>.
9. Burns H., Gunn S.J., Chowdhry S., Lee T., Schulz S., Wilhelm B.J. Comprehensive Review and Case Study on the Management of Buried Penis Syndrome and Related Panniculectomy // *Eplasty* 2018. – Vol. 18 – P. 5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29467914/>.
10. Nimbi F.M., Virginia C., Cinzia D.M., Michela D.T., Gianfranco S., Emanuela P. The relation between sexuality and obesity: the role of psychological factors in a sample of obese men undergoing bariatric surgery // *Int J Impot Res.* – 2020. <https://doi.org/10.1038/s41443-020-00388-2>.
11. Durairajanayagam D., Agarwal A., Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress // *Reprod. Biomed. Online.* – 2015. – Vol. 40(1) – P. 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.018>.
12. Garolla A., Torino M., Paride M., Caretta N., Pizzol D., Menegazzo M., Bertoldo A., Foresta C. Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30(5) – P. 1006-1013. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev057>.
13. Shafik A., Olfat S. Scrotal lipomatosis // *Br J Urol.* – 1981. – Vol. 53(1). – P. 50-54. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1981.tb03128.x>.
14. Sepidarkish M., Maleki-Hajiagha A., Maroufizadeh S., Rezaeinejad M., Almasi-Hashiani A., Razavi M. The effect of body mass index on sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis // *Int J. Obes.* – 2020. – Vol. 44(3). – P. 549-558. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0524-8>.
15. Agarwal A., Parekh N., Panner Selvam M.K., Agarwal A., Parekh N., Panner Selvam M.K., Henkel R., Shah R., Homa S.T., Ramasamy R., Ko E., Tremellen K., Esteves S., Majzoub A., Alvarez J.G., Gardner D.K., Jayasena C.N., Ramsay J.W., Cho C.L., Saleh R., Sakkas D., Hotaling J.M., Lundy S.D., Vij S., Marmar J., Gosalvez J., Sabanegh E., Park H.J., Zini A., Kavoussi P., Micic S., Smith R., Busetto G.M., Bakircioglu M.E., Haidl G., Balercia G., Puchalt N.G., Ben-Khalifa M.,

- Tadros N., Kirkman-Browne J., Moskovtsev S., Huang X., Borges E., Franken D., Bar-Chama N., Morimoto Y., Tomita K., Srini V.S., Ombelet W., Baldi E., Muratori M., Yumura Y., Vignera S.L., Kosgi R., Martinez M.P., Evenson D.P., Zylbersztejn D.S., Roque M., Cocuzza M., Vieira M., Ben-Meir A., Orvieto R., Levitas E., Wiser A., Arafa M., Malhotra V., Parekattil S.J., Elbardisi H., Carvalho L., Dada R., Sifer C., Talwar P., Gudeloglu A., Mahmoud A.M.A., Terras K., Yazbeck C., Nebojsa B., Durairajanayagam D., Mounir A., Kahn L.G., Baskaran S., Pai R.D., Paoli D., Leisegang K., Moein R., Malik S., Yaman O., Samanta L., Bayane F., Jindal S.K., Kendirci M., Altay B., Perovic D., Harlev A. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility // *World J Mens Health*. – 2019. – Vol. 37(3). – P. 296-312. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190055>.
16. Saez Lancellotti T.E., Boarelli P.V., Monclus M.A., Cabrillana M.E., Clementi M.A., Espínola L.S., Cid Barría J.L., Vincenti A.E., Santi A.G., Fornés M.W. Hypercholesterolemia impaired sperm functionality in rabbits // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5. – No.10. – P. e13457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013457>.
17. Best D., Avenell A., Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight and obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence // *Hum. Reprod. Update*. – 2017. – Vol. 23 – P. 681-705. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx027>.
18. Einarsson S., Bergh C., Friberg B., Einarsson S., Bergh C., Friberg B., Pinborg A., Klajnbard A., Karlström P., Kluge L., Larsson I., Loft A., Mikkelsen-Englund A.L., Stenlöf K., Wistrand A., Thurin-Kjellberg A. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized control trial // *Hum. Reprod*. – 2017. – Vol. 32. – P. 1621-1630. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex235>.
19. Snoek K.M., Steegers-Theunissen R.P.M., Hazebroek E.J., Willemsen S.P., Galjaard S., Laven J.S.E., Schoenmakers S. The effects of bariatric surgery on periconception maternal health: a systemic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. – 2021. – Vol. 27(6). P. 1030-1055. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab022>.
20. Wood G.J.A., Tiseo D.C., Paluello D.V. Martin H. Bariatric surgery impact on reproductive hormones, semen analysis, and sperm DNA fragmentation in men with severe obesity: prospective study // *Obes Surg*. – 2020. – Vol. 30. – P. 4840-4851. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04851-3>.
21. Ribas-Maynou J., Yeste M, Becerra-Tomás N., Aston K.I., James E.R. Salas-Huetos A. Clinical implications of sperm DNA damage in IVF and ICSI: updated systematic review and meta-analysis // *Biol Rev Camb Philos Soc*. – 2021. – Vol. 96(4) – P. 1284-1300. <https://doi.org/10.1111/brv.12700>.
22. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed Online*. – 2015. – Vol. 31. – P. 593-604. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.012>.
23. Mushtaq R., Pundir J., Achilli C., Naji O., Khalaf Y., El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed Online*. – 2018. – Vol. 36. – P. 459-471. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.01.002>.
24. Silventoinen K., Kaprio J., Lahelma E., Vinken R.J., Rose R.J. Assortive mating by body height and BMI. Finnish twins and their spouses // *Am J Hum. Biol*. – 2003. – Vol. 15. – P. 620-627. <https://doi.org/10.1002/ajhb.10183>.
25. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 5th edn // Cambridge: Cambridge University Press. – 2010. – ISBN 97859051060905 (Russian); https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/97859051060905_rus.pdf.
26. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов // Сделано в МЦПМ / под ред. В.С. Корсака. – М.: СИМК. – 2015. – С. 240 – ISBN: 978-5-91894-049-5. [Rukovodstvo po vspomogatel'nyim reprodaktivnym tehnologiyam dlya vrachej i e'mbriologov // Sdelano v MCRM / pod red. V.S. Korsaka. – М.: СИМК. – 2015. –С. 240. – ISBN: 978-5-91894-049-5].
27. Gardner D.K., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts // *Curr Opin Obstet Gynecol*. – 1999 Jun. – Vol. 11(3) – P. 307-11. <https://doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013>.
28. Balaban B., Brison D., Calderon G., Catt J., Conaghan J., Cowan L., Ebner T., Gardner D., Hardarson T., Lundin K., Magli M. C., Mortimer D., Mortimer S., Munne S., Royere D., Scott L., Smitz J., Thornhill A., Van Blerkom J., Van den Abbeel E. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting // *Hum. Reprod*. – 2011 Jun. – Vol. 26(6) – P. 1270-83. <https://doi.org/10.1093/humrep/der037>.
29. Муромцева Г.А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г.В., Гагагонова Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков Э.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыронова Н.В., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Касимов Р.А., Шабунова А.А., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И., Хвостикова А.Е., Белова О.А., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В., Гутнова С.К., Толпаров Г.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2014. – № 13

- (6). – С. 4-11. [Muromceva G.A., Koncevaya A. V., Konstantinov V. V., Artamonova G.V., Gatagonova D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov E'.V., Nedogoda S.V., Oshhepkova E.V., Romanchuk S.V., Rotar' O.P., Trubacheva I.A., Deev A.D., Shal'nova S.A., Chazova I.E., Shlyaxto E.V., Bojcov S.A., Balanova Yu.A., Gomyrionova N.V., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Litinskaya O.A., Mamedov M.N., Metel'skaya V.A., Oganov R.G., Suvorova E.I., Xudyakov M.B., Baranova E.I., Kasimov R.A., Shabunova A.A., Ledyayeva A.A., Chumachek E.V., Azarin O.G., Babenko N.I., Bondarcov L.V., Furmenko G.I., Xvostikova A.E., Belova O.A., Nazarova O.A., Shutemova E.A., Barbarash O.L., Danil'chenko Ya.V., Indukaeva E.V., Maksimov S.A., Mulerova T.A., Skripchenko A.E., Cherkass N.V., Basyrova I.R., Isaeva E.N., Kondratenko V.Yu., Lopina E.A., Safonova D.V., Gudkova S.A., Cherepanova N.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N., Medvedeva I.V., Storozhok M.A., Shava V.P., Shalaev S.V., Gutnova S.K., Tolparov G.V. Rasprostranennost' faktorov riska neinfekcionnykh zabolevanij v rossijskoj populyacii v 2012-2013 gg. Rezul'taty issledovaniya E'SSE-RF. // Kardiologicheskaya terapiya i profilaktika. – 2014. – № 13 (6). – С. 4-11 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
30. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.В. Ожирение в российской популяции - распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23(6). – С. 123–130 [Balanova Yu. A., Shal'nova S. A., Deev A. D., Imaeva A.E', Koncevaya A.V., Muromceva G.A., Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Drapkina O.V. Ozhirenie v rossijskoj populyacii - rasprostranennost' i associacii s faktorami riska khronicheskix neinfekcionnykh zabolevanij // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2018. – № 23(6). – С. 123–130 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.
31. MacDonald A.A., Herbison G.P., Showell M., Farquhar C.M. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis // Hum. Reprod. Update. – 2010. – Vol. 16. – P. 293-311. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp047>.
32. Sermondade N., Faure C., Fezeu L., Shayeb A.G., Bonde J.P., Jensen T.K., Van Wely M., Cao J., Martini A.C., Eskandar M., Chavarro J.E., Koloszar S., Twigt J.M., Ramlau-Hansen C.H., Borges E., Lotti F., Steegers-Theunissen R.P.M., Zorn B., Polotsky A.J., Vignera S.L., Eskenazi B., Tremellen K., Magnusdottir E.V., Fejes I., Herberg S., Levy R., Czernichow S. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis // Hum. Reprod. Update. – 2013. – Vol. 19(3). – P. 221-31. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms050>.
33. Hernaez A., Rogne T., Skara K.H., Haberg S.E., Page C.M., Fraser A., Burgess S., Lawlor D.A. Magnus M.C. Body mass index and subfertility: multivariable regression and Mendelian randomization analyses in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study // Hum. Reprod. – 2021 Nov 18. – Vol. 36(12). – P. 3141-3151. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab224>.
34. Wang S., Sun J., Wang J.Y., Ping Z., Liu L. Does obesity based on body mass index affect semen quality?-A meta-analysis and systematic review from the general population rather than the infertile population // Andrologia. – 2021 Aug. – Vol. 53(7). – P. e14099. <https://doi.org/10.1111/and.14099>.

АРТЫҚ САЛМАҒЫ МЕН СЕМІЗДІГІ БАР ЕРЛЕРДЕ ҚРТ ҚОЛДАНА ОТЫРЫП БЕДЕУЛІКТІ ЕМДЕУ

И.А. Корнеев¹

¹Халықаралық репродуктивті медицина орталығы, Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы

Андатпа

Өзектілігі: Ерлі-зайыптылар жұптарының шамамен 15% бедеуліктен зардап шегеді, бұл ретте жағдайлардың жартысында ұрықтану еркек факторына байланысты жүзеге аспайды. Соңғы жылдары көзге ерекше түсетін, ерлерге де, әйелдерге де қатысы бар тағы бір проблема семіздіктің кең таралғандығы болды. Әйелдердің дене массасы индексінің (ДМИ) мәні жоғарылаған сайын табиғи жолмен ұрықтануға тырысқан кезде де, қосалқы репродуктивті технологияларды (ҚРТ) қолданған кезде де жүктіліктің болу ықтималдығы төмендейтін болып шықты, ал бедеу отбасыларындағы ерлердің көпшілігінің артық салмағы бар немесе семіздікке шалдыққан.

Зерттеу мақсаты – бедеу некедегі ерлердің ДМИ көрсеткішіне қарай тексеру және ҚРТ қолдана отырып емдеу нәтижелерін бағалау.

Әдістер: Осы ретроспективті зерттеу 2019 жылы Халықаралық репродуктивті медицина орталығына (ХРМО, Санкт-Петербург қ., РФ) бедеулік жөнінде жүгінген 368 ер адамның клиникалық деректерін талдау нәтижелеріне негізделген. Зерттеу барысында барлық ерлер мен әйелдердің бойы мен дене салмағы өлшеніп, ДМИ есептелді. Шәует ДДСҰ-ның 2010 жылғы нұсқаулығына сәйкес зерттелді. Шәует ХРМО әзірлеген әдістеме бойынша градиенттік органы (СупраСперм, Origio) пайдалана отырып өңделді. Пациенттерді тексеру және емдеу кезінде алынған деректерге статистикалық талдау жүргізілді.

Нәтижелер: Ерлердің ДМИ көрсеткіші $27,4 \pm 4,4$ кг/м² құрады, көпшілігінде артық салмағы мен семіздігі болды. Сапасы жақсы ұрықтар 347 (94,2%) пациентте алынды, жүктілік 172 (46,7%) жағдайда орын алды. Ерлердің ДМИ көрсеткішіне қарай шәует көрсеткіштерінің, ұрық сапасының және жүктіліктің орын алу жиілігінің арасында айырмашылық анықталған жоқ.

Қорытынды: Бедеу некедегі ерлерде семіздік кең таралған. ҚРТ артық салмағы мен семіздігі бар ерлердің некесіндегі бедеулікті табысты түрде жеңуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: Бедеулік, семіздік, қосалқы репродуктивті технологиялар

IVF TREATMENT OF INFERTILITY IN MEN WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

I.A. Korneyev¹

¹International Centre for Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance: About 15% of marriages are infertile; half of the infertility cases are due to the male factor. Increased obesity prevalence is another noticeable problem of recent years that affects both men and women. An increase in women's body mass index (BMI) is associated with a reduced likelihood of pregnancy, both when trying to conceive naturally and when using assisted reproductive technologies (ART). Most men in infertile couples are also overweight or obese.

The study aimed to evaluate the results of infertility treatment with ART depending on men's BMI in infertile marriages.

Methods: This retrospective study involved clinical results of 368 men who applied for infertility treatment at the International Centre for Reproductive Medicine (ICRM, St. Petersburg, RF) in 2019. During the examination, their height and weight were measured, and BMI was calculated. The ejaculate was processed using a gradient medium (SupraSperm, Origio) according to the method developed at the ICRM and examined following the 2010 WHO guidelines. The patient data obtained during examination and treatment was processed statistically.

Results: Men's BMI averaged 27.4 ± 4.4 kg/m²; most men were overweight and obese. Good quality embryos were obtained in 347 (94.2%) cases; pregnancy occurred in 172 (46.7%) cases. There were no differences in ejaculate parameters, embryo quality, and pregnancy rate depending on the male BMI.

Conclusion: Obesity is common among men in infertile couples. ART can successfully overcome the problem of infertility in couples with overweight and obese husbands.

Keywords: *Infertility, obesity, assisted reproductive technology (ART)*

Данные авторов

Корнеев Игорь Алексеевич (корреспондирующий автор) – профессор, Международный центр репродуктивной медицины, тел. +78123271950, e-mail: korneyev@icrm.ru, ORCID 0000-0001-7347-1901

Адрес для корреспонденции: Корнеев И.А., МЦРМ, Комендантский проспект 53к1, лит. А, Санкт-Петербург 197371, Российская Федерация

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



