ISSN 0300-9092 (печ. вер.), ISSN 2412-5679 (эл. вер.)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

7 /2021

■ Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., Менжинская И.В., Гус А.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста

■ Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Красный А.М., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин

Scientific and practical journal
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(Moscow)

■ Dolgushina N.V., Drapkina Yu.S., Krechetova L.V., Ivanets T.Yu., Menzhinskaya I.V., Gus A.I., Bairamova G.R., Sukhikh G.T. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on the ovarian reserve in reproductive-age women

■ Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V., Shatylko T.V., Nikolaeva M.A., Menzhinskaya I.V., Ivanets T.Yu., Krechetova L.V., Krasnyi A.M., Gamidov S.I., Bairamova G.R., Sukhikh G.T. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on spermatogenesis in men

Российское общество акушеров-гинекологов

ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ

«РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

2021

ПЕНЗА
5 февраля

НОВОСИБИРСК
18-19 февраля

ВОРОНЕЖ
1-2 марта

ЯКУТСК
29 марта

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
8-9 апреля

ВЛАДИКАВКАЗ
16 апреля

ТЮМЕНЬ
22 апреля

САРАТОВ
26-27 апреля

ТОМСК
20-21 мая

ЧЕЛЯБИНСК
27-28 мая

РОСТОВ-НА-ДОНУ
3-4 июня

ВЛАДИВОСТОК
16-17 сентября

КРАСНОЯРСК
14-15 октября

СМОЛЕНСК+БРЯНСК
20 октября

КРАСНОДАР
28-29 октября

КАЗАНЬ
8-9 ноября

АРХАНГЕЛЬСК
15 ноября

МОСКВА
2-3 декабря

Организационные вопросы:
Евгения Тен

Моб.: +7 (929) 675-29-94
E-mail: e.ten@ctogroup.ru

ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ!
УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

WWW.ROAG-SCHOOL.RU

Проект «Школы РОАГ» всегда в тренде постдипломного образования, потому что именно мы его задаем

Реклама 16+

ISSN 0300-9092 (печ. вер.), ISSN 2412-5679 (эл. вер.)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА МИНЗДРАВА РФ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

акушерство и гинекология

7 /2021

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.В. АДАМЯН, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.А. АПОЛИХИНА, проф., д.м.н. (Москва)
Л.А. АШРАФЯН, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
О.Р. БАЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
В.С. БАРАНОВ, чл.-корр. РАН, проф., д.б.н. (Санкт-Петербург)
И.И. БАРАНОВ, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Л. БОКЕРИЯ, д.м.н. (Москва)
М.Ю. ВЫСОКИХ, к.б.н. (Москва)
А.И. ГУС, проф., д.м.н. (Москва)
В.В. ДАВЫДОВ, проф., д.м.н. (Москва)
Д.Н. ДЕГТЯРЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, проф., д.м.н. (Москва)
Н.В. ДОЛГУШИНА, проф., д.м.н. (Москва)
Э.Р. ДУРИНЯН, доц., к.м.н. (Москва)
Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА, проф. РАН (Москва)
Н.Е. КАН, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Ф. КИРА, проф., д.м.н. (Москва)
И.Ю.КОГАН, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.И. КРАСНОПОЛЬСКИЙ, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
Л.В. КРЕЧЕТОВА, д.м.н. (Москва)
С.А. ЛЕВАКОВ, проф., д.м.н. (Москва)
Л.С. ЛОГУТОВА, проф., д.м.н. (Москва)
А.Д. МАКАЦАРИЯ, акад. РАН, проф., д.м.н.
И.Б. МАНУХИН, проф., д.м.н. (Москва)
А.А. МОХОВ, проф., д.ю.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, проф., д.м.н. (Москва)
Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ, д.м.н. (Москва)
А.В. ПЫРЕГОВ, проф., д.м.н. (Москва)
В.Е. РАДЗИНСКИЙ, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
Д.В. РЕБРИКОВ, проф. РАН, д.б.н. (Москва)
Г.М. САВЕЛЬЕВА, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
С.А. СЕЛЬКОВ, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)
А.Н. СЕНЧА, д.м.н. (Москва)
И.С. СИДОРОВА, акад. РАН, проф. д.м.н. (Москва)
А.Е. СОЛОПОВА, д.м.н. (Москва)
А.Н. СТРИЖАКОВ, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. ТРОФИМОВ, проф. РАН, д.б.н. (Москва)
А.З. ХАШУКОЕВА, проф., д.м.н. (Москва)
Т.А. ФЕДОРОВА, проф., д.м.н. (Москва)
В.Е. ФРАНКЕВИЧ, к.ф.-м.н. (Москва)
Р.Г. ШМАКОВ, проф. РАН, д.м.н. (Москва)
М.П. ШУВАЛОВА, к.м.н. (Москва)
BIRGIT ARABIN, prof (Berlin Germany)
FRANK A. CHERVENAK, MD, MMM (New York USA)
JOACHIM W. DUDENHAUSEN, prof (Berlin, Germany)
MOSHE HOD, prof (Israel)

Главный редактор
Г.Т. СУХИХ
акад. РАН, проф., д.м.н., чл. EASE, Москва

Зам. главного редактора
В.Н. СЕРОВ
акад. РАН, проф., д.м.н., Москва

Зам. главного редактора
Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ
д.м.н., чл. EASE, Москва

Ответственный секретарь
А.И. ЩЕГОЛЕВ
проф., д.м.н., Москва

Научный редактор
Э.Р. ДУРИНЯН
доц., к.м.н., Москва

Научный редактор
В.А. АКСЕНОВ
к.м.н. вице-президент
Межрегиональной общественной организации
«Общество специалистов
доказательной медицины»

Зав. редакцией
Е.В. КОНОВАЛ-ШОРОХОВА

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: (495) 438-69-46
E-mail: aig@oparina4.ru

Зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-36074 от 23 апреля 2009 г.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.Н. БАЙБАРИНА, проф., д.м.н. (Москва)
Н.В. БАШМАКОВА, проф., д.м.н. (Екатеринбург)
А.В. ДЕГТЯРЕВА, проф., д.м.н. (Москва)
А.Е. ДОННИКОВ, к.м.н. (Москва)
Р.М. ЕСАЯН, к.м.н. (Москва)
С.Н. ЗАНЬКО, проф., д.м.н. (Витебск)
В.В. ЗУБКОВ, д.м.н. (Москва)
Т.С. КАЧАЛИНА, проф., д.м.н. (Н. Новгород)
В.В. КОВАЛЕВ, проф., д.м.н. (Екатеринбург)
Е.А. КОГАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.Н. КОСТИН, проф., д.м.н. (Москва)
А.М. КРАСНЫЙ, к.б.н. (Москва)
Ш.М. КУРБАНОВ, проф., д.м.н. (Душанбе)
В.Н. ЛОКШИН, проф., д.м.н. (Алматы)
А.И. МАЛЫШКИНА, проф., д.м.н. (Иваново)
Г.Б. МАЛЬГИНА, д.м.н. (Екатеринбург)
Б.И. МЕДВЕДЕВ, проф., д.м.н. (Челябинск)
Т.А. НАЗАРЕНКО, проф., д.м.н. (Москва)
М.А. НИКОЛАЕВА, д.б.н. (Москва)
С.В. ПАВЛОВИЧ, к.м.н. (Москва)
О.Г. ПЕКАРЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
Г.А. ПЕНЖОЯН, проф., д.м.н. (Краснодар)
И.И. РЮМИНА, проф., д.м.н. (Москва)
И.А. САЛОВ, проф., д.м.н. (Саратов)
Д.Н. СИЛАЧЕВ, д.б.н. (Москва)
Е.В. УВАРОВА, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.Ф. ФАТКУЛЛИН, проф., д.м.н. (Казань)
Т.Х. ФАТХУТДИНОВ, д.м.н. (Москва)
О.С. ФИЛИППОВ, проф., д.м.н. (Москва)
С.В. ХАБАРОВ, проф., д.м.н. (Тула)
З.С. ХОДЖАЕВА, проф., д.м.н. (Москва)
С.В. ХОХЛОВА, д.м.н. (Москва)
Г.Е. ЧЕРНУХА, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Л. ЯРОЦКАЯ, проф., д.м.н. (Москва)
А. ГРАЦИОТТИН, проф. (Милан, Италия)
Х. ВИЛЛАР, проф. (Оксфорд, Великобритания)
С. КЕННЕДИ, проф. (Оксфорд, Великобритания)
Т. МАХМУД, проф. (Керколди, Великобритания)
ДЖ.К. ДИ РЕНЦО, проф. (Перуджа, Италия)
В. СЕНИКАС, проф. (Оттава, Канада)
ДЖ. ШЬЯРРА, проф. (Чикаго, США)

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Импакт-фактор РИНЦ: 5-летний – 0,862, 2-летний – 1,183.
Журнал «Акушерство и гинекология» представлен в следующих международных информационных изданиях:
Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodicals Directory;
включен в продукты EBSCO; входит в Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; представлен в базе данных SCOPUS.

УЧРЕДИТЕЛИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(член Ассоциации научных редакторов и издателей – АНРИ)

Общероссийская общественная организация
«Российское общество акушеров-гинекологов»

Журнал «Акушерство и гинекология»
член Международного Комитета
по публикационной этике (COPE), WAME

Дата выхода 23.07.2021

ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции:
Адрес: 117485 Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
www.bionika-media.ru
Председатель Совета директоров: И.Г. Красивская
Генеральный директор: О.О. Горяинова

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»
Руководитель департамента по рекламе в медицинской прессе: Н.И. Дивлекеева

Руководитель направления Женское здоровье:
Михно О.А.

Департамент по рекламе в медицинской прессе:
А.Д. Луковкина, А.А. Пантелеева

Арт-директор: М.А. Лындина

Отдел дизайна и верстки:
М.Н. Григорьева,
М.И. Полякова, А.И. Смирнов

Корректор – Е.В. Селиверстова

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru
Свободная цена

Индексы по каталогу «Почта России»
ПР282 – подписка на полгода

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 16. Отпечатано в ООО «Борус-Принт». Тираж 10 000 экз. Адрес: 115201 г. Москва, 1-Й Котляковский переулок, дом 3, этаж 1, оф. 10.
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Акушерство и гинекология» допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Бионика Медиа»

© ООО «Бионика Медиа»

ISSN 0300-9092 (print. ver.), ISSN 2412-5679 (online ver.)

NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER FOR OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND PERINATOLOGY NAMED AFTER ACADEMICIAN V.I. KULAKOV OF MINISTRY OF HEALTHCARE OF RUSSIAN FEDERATION
RUSSIAN SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSCOW)

7 /2021

https://aig-journal.ru

Scientific and Practical Journal

Founded in 1922

EDITORIAL BOARD:

L.V. ADAMYAN, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
I.A. APOLIKHINA, prof., MD (Moscow)
L.A. ASHRAFYAN, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
O.R. BAEV, prof., MD (Moscow)
V.S. BARANOV, corr. member RAS, prof., Sc.D. (St. Petersburg)
I.I. BARANOV, prof., MD (Moscow)
E.L. BOKERIYA, MD (MOSCOW)
M.Yu. VYSOKHIKH, PhD (Moscow)
A.I. GUS, prof., MD (Moscow)
V.V. DAVIDOV, prof., MD (Moscow)
D.N. DEGTYAREV, prof., MD (Moscow)
Yu.E. DOBROKHOTOVA, prof., MD (Moscow)
N.V. DOLGUSHINA, prof., MD (Moscow)
E.R. DURINYAN, PhD (Moscow)
N.V. ZAROCHENTSEVA, Prof RAS, MD (Moscow)
N.E. KAN, prof., MD (Moscow)
E.F. KIRA, prof., MD (Moscow)
I.Yu. KOGAN, corr. member RAS, prof., MD (St. Petersburg)
V.I. KRASNOPOLSKIY, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
L.V. KRECHETOVA, MD (Moscow)
S.A. LEVAKOV, prof., MD (Moscow)
L.S. LOGUTOVA, prof., MD (Moscow)
A.D. MAKATSARIYA, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
I.B. MANUKHIN, prof., MD (Moscow)
A.A. MOKHOV, prof., Doctor of Law (Moscow)
V.N. PRILEPSKAYA, prof., MD (Moscow)
T.V. PRIPUTNEVICH, MD (Moscow)
A.V. PYREGOV, prof., MD (Moscow)
V.E. RADZINSKY, corr. member RAS, prof., MD (Moscow)
D.V. REBRIKOV, prof. RAS, PhD (Moscow)
G.M. SAVELYEVA, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
S.A. SELKOV, prof., MD (St. Petersburg)
A.N. SENCHA, MD (Moscow)
I.S. SIDOROVA, Acad. RAS, prof. MD (Moscow)
A.E. SOLOPOVA, MD (Moscow)
A.N. STRIZHAKOV, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
N.K. TETRUASHVILI, MD (Moscow)
D.Yu. TROFIMOV, prof. RAS, Sc.D. (Moscow)
A.Z. KHASHUKOEVA, prof., MD (Moscow)
T.A. FEDOROVA, prof., MD (Moscow)
V.E. FRANKEVICH, PhD (Moscow)
R.G. SHMAKOV, prof. RAS, MD (Moscow)
M.P. SHUVALOVA, PhD (Moscow)
BIRGIT ARABIN, prof (Berlin Germany)
FRANK A. CHERVENAK, MD, MMM (New York USA)
JOACHIM W. DUDENHAUSEN, prof (Berlin, Germany)
MOSHE HOD, prof (Israel)

Editor-in-Chief
G.T. SUKHIKH
Acad. RAS, prof., MD, member of EASE, Moscow

Deputy Editor-in-Chief
V.N. SEROV
Acad. RAS, prof., MD, Moscow

Deputy Editor-in-Chief
E.G. KHILKEVICH
MD, member of EASE, Moscow

Executive secretary
A.I. SHCHEGOLEV
prof., MD, Moscow

Science editor
E.R. DURINYAN
assoc. prof., PhD, Moscow

Science Editor
V.A. AKSENOV
MD, PhD, Vice-president of the Public Interregional Organization "Society of specialists in evidence-based medicine"

Managing Editor
E.V. KONOVAL-SHOROKHOVA

EDITORIAL OFFICE:
4, Academician Oparin Street, Moscow, Russia 117997
Telephone: (495) 438-69-46
E-mail: aig@oparina4.ru

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor)
PI No FS77-36074, April 23, 2009

EDITORIAL COUNCIL:

E.N. BAYBARINA, prof., MD (Moscow)
N.V. BASHMAKOVA, prof., MD (Ekaterinburg)
A.V. DEGTYAREVA, prof., MD (Moscow)
A.E. DONNIKOV, PhD (Москва)
R.M.ESAYAN,PhD (Moscow)
S.N. ZANKO, prof., MD (Vitebsk)
V.V. ZUBKOV, MD (Moscow)
T.S. KACHALINA, prof., MD (N. Novgorod)
V.V. KOVALEV, prof., MD (Ekaterinburg)
E.A. KOGAN, prof., MD (Moscow)
I.N. KOSTIN, prof., MD (Moscow)
A.M. KRASNYI, PhD (Moscow)
Sh.M. KURBANOV, prof., MD (Dushanbe)
V.N. LOKSHIN, prof., MD (Almaty)
A.I. MALYSHKINA, prof., MD (Ivanovo)
G.B. MALGINA, MD (Ekaterinburg)
B.I. MEDVEDEV, prof., MD (Chelyabinsk)
T.A. NAZARENKO, prof., MD (Moscow)
M.A. NIKOLAEVA, PhD (Moscow)
S.V. PAVLOVICH, PhD (Moscow)
O.G. PEKAREV, prof., MD (Moscow)
A.G. PENZHOYAN, Prof., MD (Krasnodar)
I.I. RYUMINA, prof., MD (Moscow)
I.A. SALOV, prof., MD (Saratov)
D.N. SILACHEV , PhD (Moscow)
E.V. UVAROVA, corr. member RAS,prof., MD (Moscow)
I.F. FATKULLIN, prof., MD (Kazan)
T.Kh. FATHUDINOV, MD (Moscow)
O.S. FILIPPOV, prof., MD (Moscow)
S.V. KHABAROV, prof., MD (Tula)
Z.S. KHODZHAEVA, prof., MD (Moscow)
S.V. KHOKHLOVA, MD (Moscow)
G.E. CHERNUKHA, prof., MD (Moscow)
E.L. YAROTSKAYA, prof., MD (Moscow)
A. GRAZIOTTIN, prof. (Milan, Italy)
J. VILLAR, prof. (Kirkcaldy, United Kingdom)
S. KENNEDY, prof. (Oxford, United Kingdom)
T. MAHMOOD, prof. (Oxford, United Kingdom)
G.C. DI RENZO, prof. (Perugia, Italy)
V. SENIKAS, prof. (Ottawa, Canada)
J. SCIARRA, prof. (Chicago, USA)

The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 0.862, 2 years – 1.183.
The journal is presented in the following international publications: Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodical Directory; included in EBSCO products; presented in Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; included in SCOPUS database.

FOUNDERS

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation (member of Association of Science Editors and Publishers)

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

Journal Obstetrics and Gynecology (Moscow) member of Committee on Publication Ethics (COPE), WAME

Date of issue 23.07.2021

bionika media

PUBLISHER
Bionika Media Ltd.
Address for correspondence:
30/1 bldg. 2 Obrucheva str., Moscow, Russia, 117485

Chairman of the Board of Directors: I.G. Krasivskaya
General manager: O.O. Goryainova

Advertising
Bionika Media Ltd.
Head of the department of advertising in the medical press:
N.I. Divlekeeva
Head of direction Women's health:
Mikhno O.A.

The department of advertising in the medical press:
A.D. Lukovkina, A.A. Panteleeva

Art Director: M.A. Lyndina

Department of design and page-proofs:
M.N. Grigoryeva,
M.I. Polyakova, A.I. Smirnov

Proof reader – E.V. Seliverstova

Subscription and distribution:
Telephone: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru

Open price
Indexes in Russian Post
ПР282 – half-year subscription

Format 60×90 1/8. Printed pages 16. Printed at LLC «Borus-Print». Printing 10 000 copies. Address: 115201, Moscow, 1st Kotlyakovsky lane, 3, floor 1, of. 10.
Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form is allowed only with written authorization from The Publisher (Bionika Media Ltd.)

© Bionika Media Ltd.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Краевая Е.Е., Макарова Н.П., Сысоева А.П., Калинина Е.А., Силачев Д.Н. Терапевтические возможности внеклеточных везикул в репродуктивной медицине — 5

Беспалова О.Н., Бутенко М.Г., Пачулия О.В., Глотов А.С., Коган И.Ю. Эффективность неинвазивного пренатального тестирования при многоплодии: систематический обзор и метаанализ — 10

Загайнова В.А., Коган И.Ю., Беспалова О.Н., Сельков С.А., Соколов Д.И. Роль периферических и эндометриальных NK-клеток при повторных репродуктивных потерях — 19

Крылов К.Ю., Рухляда Н.Н., Бирюкова Е.И., Цечоева Л.Ш., Винникова С.В. Аппаратная визуализация аденомиоза и репродуктивные результаты хирургического лечения связанного с аденомиозом бесплодия — 28

Михайлова Н.Д., Мишиева Н.Г., Кириллова А.О., Джинчарадзе Л.Г. Современные методы лечения бесплодия у пациенок с синдромом поликистозных яичников — 37

Буняева Е.С., Кириллова А.О., Хабас Г.Н., Абубакиров А.Н., Мишиева Н.Г. Современные методы сохранения фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы — 45

Власова Г.А., Перминова С.Г., Кошелева Н.М., Веюкова М.А. Влияние терапии иммунно-воспалительных ревматических заболеваний на репродуктивную функцию — 53

Сыркашев Е.М., Аракелян А.С., Быченко В.Г., Лужина И.А., Адамян Л.В. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике мальформаций женских половых органов — 61

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сухих Г.Т., Скибина Ю.С., Занишевская А.А., Шувалов А.А., Янчук Н.О., Грязнов А.Ю., Сысоева А.П., Макарова Н.П., Валиахметова Э.З., Калинина Е.А., Лепилин П.А. Применение волоконно-оптических методов и искусственного интеллекта в диагностике эякулята мужчин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий — 74

Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., Менжинская И.В., Гус А.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста — 81

Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Красный А.М., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин — 88

Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Франкевич В.Е., Донников А.Е. Влияние тяжелых металлов на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от полиморфизма генов системы детоксикации — 95

Франкевич В.Е., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Влияние антропогенных химических веществ на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий — 102

Корнеева И.Е., Мартиросян Я.О., Ковальчук А.И., Назаренко Т.А., Бирюкова А.М., Веюкова М.А., Иванец Т.Ю. Особенности фолликуло-стероидо-оогенеза при стимуляции яичников в лютеиновую фазу менструального цикла — 107

Аксененко А.А., Гус А.И., Мишиева Н.Г., Сенина Д.Н. Подготовительное лечение перед экстракорпоральным оплодотворением и его эффективность при диффузном аденомиозе — 113

CONTENTS

REVIEWS

Kraevaya E.E., Makarova N.P., Sysoeva A.P., Kalinina E.A., Silachev D.N. Therapeutic opportunities of extracellular vesicles in reproductive medicine — 5

Bespalova O.N., Butenko M.G., Pachulia O.V., Glotov A.S., Kogan I.Yu. The effectiveness of non-invasive prenatal testing in multiple pregnancy: a systematic review and a meta-analysis — 10

Zagainova V.A., Kogan I.Yu., Bespalova O.N., Selkov S.A., Sokolov D.I. The role of peripheral and endometrial natural killer cells in recurrent reproductive losses — 19

Krylov K.Yu., Rukhlyada N.N., Biryukova E.I., Tsechoeva L.Sh., Vinnikova S.V. Hardware visualization of adenomyosis and the reproductive outcomes of surgical treatment for adenomyosis-associated infertility — 28

Mikhailova N.D., Mishieva N.G., Kirillova A.O., Dzhincharadze L.G. Modern methods of infertility treatment in patients with polycystic ovary syndrome — 37

Bunyaeva E.S., Kirillova A.O., Khabas G.N., Abubakirov A.N., Mishieva N.G. Modern methods of fertility preservation in female patients with reproductive system cancers — 45

Vlasova G.A., Perminova S.G., Kosheleva N.M., Veyukova M.A. Impact of therapy for autoimmune rheumatic diseases on reproductive function — 53

Syrkashev E.M., Arakelyan A.S., Bychenko V.G., Luzhina I.A., Adamyan L.V. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of female genital malformations — 61

ORIGINAL ARTICLES

Sukhikh G.T., Skibina Yu.S., Zanishevskaya A.A., Shuvalov A.A., Yanchuk N.O., Gryaznov A.Yu., Sysoeva A.P., Makarova N.P., Valiakhmetova E.Z., Kalinina E.A., Lepilin P.A. Application of fiber optic methods and artificial intelligence in ejaculate diagnosis in infertile males in the assisted reproductive technology programs — 74

Dolgushina N.V., Drapkina YU.S., Krechetova L.V., Ivanets T.Yu., Menzhinskaya I.V., Gus A.I., Bayramova G.R., Sukhikh G.T. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on ovarian reserve in reproductive-age women — 81

Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V., Shatylko T.V., Nikolaeva M.A., Menzhinskaya I.V., Ivanets T.Yu., Krechetova L.V., Gamidov S.I., Bairamova G.R., Sukhikh G.T. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on spermatogenesis in men — 88

Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Frankevich V.E., Donnikov A.E. Influence of heavy metals on the effectiveness of assisted reproductive technologies depending on the polymorphism of genes of the detoxification system — 95

Frankevich V.E., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. The impact of anthropogenic chemicals on the effectiveness of assisted reproductive technologies — 102

Korneeva I.E., Martirosyan Ya.O., Koval'chuk A.I., Nazarenko T.A., Biryukova A.M., Veyukova M.A., Ivanets T.Yu. Characteristics of folliculogenesis, steroidogenesis, and oogenesis during ovarian stimulation in the luteal phase of the menstrual cycle — 107

Aksenenko A.A., Gus A.I., Mishieva N.G., Senina D.N. Pre-treatment before *in vitro* fertilization and its effectiveness in patients with diffuse adenomyosis — 113

Тезиков Ю.В., Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Калинкина О.Б., Аравина О.Р., Амосов М.С. Оптимизация тактики ведения пациенток с эндометриозом яичников и бесплодием 122

Кебурия Л.К., Смольникова В.Ю., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Трофимов Д.Ю., Шубина Е.С., Кочеткова Т.О. Микробиота полости матки и неудачи имплантации. Есть ли связь? 133

Макарова Н.П., Екимов А.Н., Кулакова Е.В., Драпкина Ю.С., Сысоева А.П., Краснова Н.А., Калинина Е.А. Особенности мозаицизма у эмбрионов человека в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий 144

Романов А.Ю., Романов Е.А., Макарова Н.П., Долгушина Н.В. Влияние контролируемой механической вибрации на частоту оплодотворения ооцитов и эмбриональное развитие первых пяти суток культивирования 152

Сафронова А.С., Буралкина Н.А., Чупрынин В.Д., Черемин М.М. Прогнозирование репродуктивных исходов у пациенток с глубоким эндометриозом после хирургического лечения 158

Стеняева Н.Н., Красный А.М., Хритинин Д.Ф., Бурдули А.Г., Садекова А.А., Костава М.Н., Калинина Е.А. Особенности молекулярных механизмов вагинальной секреции у женщин со сниженным сексуальным функционированием в программах вспомогательных репродуктивных технологий 165

ОБМЕН ОПЫТОМ

Ходжаева З.С., Клименченко Н.И., Муминова К.Т., Горина К.А., Франкевич В.Е. Опыт применения препарата микронизированного прогестерона в акушерской практике 174

Озолиня Л.А., Савченко Т.Н., Овсепян Н.Р., Баходурова Х.А., Оверко А.В. Профилактика хронического эндометрита после самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности 180

Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Гречканев Г.О., Зиновьева О.С., Пономарева И.В., Мартьянцева И.В., Гагаева Ю.А., Баныкина Е.В., Разикова Ш.Б., Аникеева О.В. Изменение концентраций биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в менструальных выделениях под влиянием бактериофаго-лазеротерапии хронического неспецифического воспаления эндометрия 188

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Гурьева В.М., Травкина А.А., Матвеев М.О., Морохотова Л.С., Будыкина Т.С., Котов Ю.Б., Семенова Т.А. Клиническое значение sFlt-1/PlGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии 195

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Кириенко К.В., Осина Е.А., Апрышко В.П., Волошаненко В.В., Яковенко С.А. Достижение беременности у пациентки позднего репродуктивного возраста с множественными неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе 202

Кулакова Е.В., Драпкина Ю.С., Алиева К.У., Зарецкая Н.В., Екимов А.Н., Макарова Н.П., Сысоева А.П., Калинина Е.А. Рождение здорового ребенка после переноса мозаичного эмбриона в программе экстракорпорального оплодотворения (клинические и этические аспекты) 210

ЮБИЛЕЙ

К юбилею О.С. Филиппова 215

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Tezikov Yu.V., Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Kalinkina O.B., Aravina O.R., Amosov M.S. Optimizing management strategy in infertile patients with ovarian endometriosis

Keburiya L.K., Smol'nikova V.Yu., Priputnevich T.V., Murav'eva V.V., Trofimov D.Yu., Shubina E.S., Kochetkova T.O. Uterine microbiota and implantation failure: is there a link?

Makarova N.P., Ekimov A.N., Kulakova E.V., Drapkina Yu.S., Sysoeva A.P., Krasnova N.A., Kalinina E.A. Characteristics of embryonic mosaicism in infertility treatment with assisted reproductive technologies

Romanov A.Yu., Romanov E.A., Makarova N.P., Dolgushina N.V. Influence of controlled mechanical microvibration on the oocyte fertilization and embryo during the first five days of development

Safronova A.S., Buralkina N.A., Chuprynin V.D., Cheremin M.M. Prediction of reproductive outcomes in patients with deep endometriosis after surgical treatment

Stenyaeva N.N., Krasnyi A.M., Khritinin D.F., Burduli A.G., Sadekova A.A., Kostava M.N., Kalinina E.A. Specific features of molecular mechanisms of vaginal secretion in women with decline in sexual function in assisted reproductive technology programs

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Khodzhaeva Z.S., Klimenchenko N.I., Muminova K.T., Gorina K.A., Frankevich V.E. Experience with micronized progesterone in obstetric practice

Ozolinya L.A., Savchenko T.N., Ovsepyan N.R., Bahodurova H.A., Overko A.V. Prevention of chronic endometritis after miscarriage in the first trimester of pregnancy

Motovilova T.M., Kachalina T.S., Borovkova L.V., Grechkanev G.O., Zinovyeva O.S., Ponomareva I.V., Martyantseva I.V., Gagaeva Yu.A., Banykina E.V., Razikova Sh.B., Anikeeva O.V. Changes in the concentrations of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and oxidative stress in menstrual discharge during bacteriophage and laser therapy for chronic nonspecific endometrial inflammation

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

Guryeva V.M., Travkina A.A., Matveev M.O., Morokhotova L.S., Budykina T.S., Kotov Yu.B., Semenova T.A. Clinical significance of sFlt-1/PlGF in the diagnosis and prediction of preeclampsia

CLINICAL NOTES

Kirienko K.V., Osina E.A., Apryshko V.P., Voloshanenko V.V., Yakovenko S.A. Achieving pregnancy at a late reproductive age in a patient with a history of multiple failed *in vitro* fertilization attempts

Kulakova E.V., Drapkina Yu.S., Alieva K.U., Zaretskaya N.V., Ekimov A.N., Makarova N.P., Sysoeva A.P., Kalinina E.A. The birth of a healthy baby after transfer of a mosaic embryo in the *in vitro* fertilization program: clinical and ethical aspects

ANNIVERSARY

To the anniversary of O.S. Filippov

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов, 2021

Е.Е. КРАЕВАЯ, Н.П. МАКАРОВА, А.П. СЫСОЕВА, Е.А. КАЛИНИНА, Д.Н. СИЛАЧЕВ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Снижение овариального резерва является актуальной проблемой репродуктивной медицины. В настоящее время отсутствуют научно обоснованные и доказанные методы ее решения. Одним из перспективных направлений в этой области может быть применение внеклеточных везикул (ВВ), продуцируемых клетками структур, обладающих высокой биологической активностью за счет различных входящих в их состав молекул. С точки зрения терапевтических эффектов заслуживают внимания ВВ, полученные из мезенхимальных стромальных клеток (МСК) различного происхождения. Применение ВВ-МСК сегодня активно изучается в различных областях регенеративной медицины. По данным литературы, введение ВВ-МСК животным моделям с яичниковой недостаточностью позволило увеличить овариальный резерв и повысить репродуктивный потенциал, эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. Применение ВВ-МСК в медицине ограничено небольшим количеством исследований, недостаточной продолжительностью наблюдения за пролеченными данным методом моделями и изученностью возможных побочных эффектов.

***Заключение.** Учитывая многообещающие результаты применения ВВ-МСК в различных областях регенеративной медицины, данные литературы о возможности повышения овариального резерва и улучшения репродуктивного потенциала с помощью ВВ-МСК у животных моделей, настоящий метод может быть перспективным для лечения пациенток с низким репродуктивным потенциалом, яичниковой недостаточностью.*

***Ключевые слова:** внеклеточные везикулы, мезенхимальные стромальные клетки, вспомогательные репродуктивные технологии, овариальный резерв.*

Вклад авторов. Краевая Е.Е.: сбор и анализ литературных данных, написание статьи; Макарова Н.П., Калинина Е.А.: редактирование и утверждение публикации; Сысоева А.П.: редактирование статьи; Силачев Д.Н.: научное консультирование, редактирование статьи.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Для цитирования: Краевая Е.Е., Макарова Н.П., Сысоева А.П., Калинина Е.А., Силачев Д.Н. Терапевтические возможности внеклеточных везикул в репродуктивной медицине. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 5-9
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.5-9

©A group of authors, 2021

E.E. KRAEVAYA, N.P. MAKAROVA, A.P. SYSOEVA, E.A. KALININA, D.N. SILACHEV

THERAPEUTIC OPPORTUNITIES OF EXTRACELLULAR VESICLES IN REPRODUCTIVE MEDICINE

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Diminished ovarian reserve is an urgent problem of reproductive medicine. Currently, there are no scientifically based and proven methods for solving the problem. One of the promising directions in this area may be the use of extracellular vesicles (EVs) secreted by the cells of structures that have a high biological activity due to different molecules entering into their composition. From the point of view of therapeutic effects, EVs derived from the mesenchymal stromal cells (MSC) of different origins deserve attention. The use of MSC-EVs is currently being actively explored in different fields of regenerative medicine. According to the literature, the administration of MSC-EVs in animal models with ovarian insufficiency could increase the ovarian reserve, reproductive potential, and the effectiveness of assisted reproductive technologies programs. The use of MSC-EVs in medicine is limited by a small number of studies, the insufficient duration of an observation of the models treated with this method, and by the study of possible side effects.

***Conclusion.** Taking into account the promising results of utilizing MSC-EVs in different fields of regenerative medicine and the data available in the literature on the possibility of increasing the ovarian reserve and improving*

the reproductive potential with MSC-EVs in the animal models, this method may be a promising treatment in patients with a low reproductive potential and ovarian insufficiency.

Keywords: *extracellular vesicles, mesenchymal stromal cells, assisted reproductive technologies, ovarian reserve.*

Authors' contributions. Kraevaya E.E.: literature data collection and analysis; writing the text; Makarova N.P., Kalinina E.A.: editing and approval of the publication; Sysoeva A.P.: editing the article; Silachev D.N.: scientific advice; editing the article.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Financing. The investigation was conducted without attracting additional funding from third parties.

For citation: Kraevaya E.E., Makarova N.P., Sysoeva A.P., Kalinina E.A., Silachev D.N. Therapeutic opportunities of extracellular vesicles in reproductive medicine. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 5-9 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.5-9

Внеклеточные везикулы (ВВ) – это продуцируемые клетками структуры размерами от 100 до 1000 нм, окруженные двуслойной липидной мембраной, формируемые различными типами клеток и присутствующие во всех биологических жидкостях организма, в т.ч. в семенной плазме, фолликулярной жидкости [1, 2]. ВВ транспортируют различные биологически активные молекулы (белки, мРНК, микроРНК, ДНК) и обеспечивают межклеточную коммуникацию, причем не только между соседними клетками, но и клетками, удаленными друг от друга [2, 3]. Внутри ВВ обнаруживаются все известные типы РНК, и по крайней мере часть РНК сохраняют свою функциональную активность при попадании внутрь клеток-реципиентов, моделируя биологические процессы в них. ВВ выполняют множество функций в организме: от участия в процессе пигментации кожи до регуляции иммунной системы и антибактериальной активности [2–4]. Многочисленные исследования, посвященные изучению свойств ВВ, показали, что при различных заболеваниях (в частности, акушерских, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических) могут изменяться размер, количество, состав ВВ [2, 5, 6].

Учитывая свойства ВВ, можно рассматривать их как в качестве диагностических маркеров при развитии патологических состояний, так и в качестве терапевтических агентов-переносчиков активных молекул к клеткам-мишеням, а также как альтернативу клеточной терапии [7–11]. Биологическая активность ВВ обусловлена наличием входящих в их состав белков, нуклеиновых кислот – микроРНК, некодирующих РНК, цитокинов. Способы взаимодействия ВВ с клетками-реципиентами и механизмы их взаимодействия полностью не изучены, поскольку эти процессы сложны и зависят от происхождения ВВ и от идентичности и происхождения реципиентных клеток [12].

В последнее время активно изучаются возможности терапевтического применения ВВ [7, 8, 13, 14]. В этом отношении внимания заслуживают ВВ, полученные из мезенхимальных стромальных клеток (МСК). МСК – это мультипотентные клетки, обладающие широким спектром терапевтического действия, реализующегося главным образом за счет паракринных эффектов биологически активных молекул [15]. Основными источниками МСК, получаемых в научных и клинических целях, являются костный мозг, жировая ткань, пуповинная кровь, послеродовая плацента и пуповина, амниотическая жидкость и ткань эндометрия [15, 16]. Постоянно продолжается поиск новых клеточных источников и анализ полученных МСК с точки зрения их свойств и возможных терапевтических эффектов (https://stemcellsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/sctm.19-0202).

Интерес к терапевтическим возможностям ВВ возник благодаря исследованиям, которые продемонстрировали, что не только МСК, но и полученная от них кондиционированная среда, содержащая ВВ, обладают схожими терапевтическими свойствами [17, 18]. Описаны различные механизмы терапевтических эффектов ВВ, которые включают антиоксидантный, иммуносупрессивный, пролиферативный, антиапоптотический [9, 18, 19].

ВВ могут быть применены во многих областях медицины, учитывая разнообразие их биологических функций. К настоящему времени имеются данные об эффективности применения ВВ в неврологии, ортопедии, кардиологии и акушерстве [14, 20–22].

Необходимо подчеркнуть, что в подавляющем большинстве исследования, посвященные трансплантации ВВ-МСК, находятся на доклинической стадии, и их эффективность подтверждена только в условиях *in vitro* и на животных моделях, и лишь некоторые исследования описывают применение ВВ-МСК у людей. Так, в исследовании L. Kordelas (2014) ВВ-МСК были введены пациенту с выраженной реакцией «трансплантат против хозяина» после трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток с положительным клиническим эффектом, но дальнейшее наблюдение оказалось невозможным, поскольку пациент умер через 7 месяцев от пневмонии [23]. В исследовании W. Nassar (2016) приняли участие 40 пациентов с хронической почечной недостаточностью, 20 из них получали ВВ-МСК, 20 – плацебо. Авторы исследования описывают выраженный положительный клинический эффект, в том числе противовоспалительный и антифиброзный, в группе пациентов, получивших ВВ; побочных эффектов описано не было [24]. В исследовании Г.Т. Сухих и соавт. (2021) была проанализирована переносимость введения ВВ-МСК плацентарного происхождения в послеоперационном периоде у родильниц после кесарева сечения (n=23). По сравнению с группой контроля (n=30) послеоперационный период у всех пациенток протекал без осложнений, и они раньше выписывались из стационара [14]. Проведено исследование эффективности применения ВВ-МСК в терапии

хронического воспаления полости височной кости на 25 участниках, но результаты пока не опубликованы [25]; также в процессе рекрутинга участников и статистической обработки находится исследование по эффективности ВВ-МСК в терапии трофических поражений вен [25].

Что касается репродуктивной медицины, то исследования, посвященные характеристикам ВВ и возможностям применения ВВ-МСК в этой области, немногочисленны.

Крайне важна роль ВВ в гаметогенезе, оплодотворении, эмбриогенезе, имплантации. Данные литературы свидетельствуют о том, что ВВ у мужчин в семенной плазме связаны с посттестикулярным созреванием сперматозоидов, приобретением ими подвижности и снижением уровня окислительного стресса [3]; у женщин ВВ участвуют в фолликулогенезе, возобновлении мейоза ооцитов, стероидогенезе, предотвращении полиспермии после оплодотворения [2, 3, 26]. Впервые исследование ВВ в фолликулярной жидкости кобыл провели Da Silveira et al. (2012). Было сделано предположение, что фолликулярная жидкость содержит биоактивные факторы, которые могут быть предикторами качества ооцитов, а также, в свою очередь, оказывать влияние на их рост и созревание. Особое внимание уделено микроРНК, учитывая ее значимость в регуляции генной транскрипции. Было установлено различие в составе ВВ и микроРНК фолликулярной жидкости у старых и молодых особей [27]. ВВ присутствуют в маточных трубах и поддерживают жизнеспособность в них сперматозоидов, оказывают влияние на развитие эмбриона на ранних стадиях развития [2]. ВВ эндометриальной жидкости и эмбрионального происхождения являются важнейшими участниками процесса имплантации [2, 3, 27].

В последнее время набирают популярность исследования, посвященные изучению терапевтических возможностей ВВ в репродукции [28–32].

Исследование M. Liu et al. (2020) посвящено изучению эффективности применения ВВ, полученных из эмбриональных МСК (ВВ-эмбМСК), у мышей с яичниковой недостаточностью. Были проанализированы как искусственно созданные модели молодых мышей со сниженным овариальным резервом (в результате интраперитонеальной инъекции цитостатиков – циклофосфамида и бусульфана), так и старые мыши. Части мышей были введены ВВ-эмбМСК. Молодые мыши были разделены на 3 группы: 1-я – группа с яичниковой недостаточностью и введенными внутривенно ВВ-эмбМСК (n=25), 2-я – группа с яичниковой недостаточностью и введенным внутривенно плацебо (n=25), 3-я – контрольная группа без яичниковой недостаточности и с введенным внутривенно плацебо (n=25). Старые мыши были разделены на 2 группы: 1-я – с введенными ВВ-эмбМСК (n=25), 2-я – с введенным плацебо (n=25). ВВ-эмбМСК вводили трижды с интервалом 2 дня, после чего через 2 недели оценивали гормональный статус и морфологию яичников. Авторы отмечают, что в группах старых и молодых мышей с яичниковой недостаточностью, которым были введены ВВ-эмбМСК, отмечалось повышение уровня эстрадиола и АМГ, снижение ФСГ, при исследовании гистологических срезов яичников обнаруживалось меньшее количество атретичных фолликулов и большее количество первичных и вторичных фолликулов [28]. На основании проведенных лабораторно-диагностических тестов авторы сделали предположение, что эффекты ВВ-МСК реализуются через активацию сигнального пути PI3K/AKT, который играет ключевую роль в сохранении и дальнейшем росте примордиальных фолликулов. Отмечалось снижение экспрессии маркеров апоптоза – Bax и каспазы-3, а экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 увеличивалась в клетках гранулезы по сравнению с контрольной группой. При этом авторы отмечают, что механизм действия ВВ-МСК на сигнальные пути апоптотических процессов остается неясным и требует дальнейшего изучения [28].

В исследовании C. Liu et al. (2020) ВВ, полученные из МСК пуповинной крови (ВВ-пупМСК), вводили мышам с искусственно вызванной яичниковой недостаточностью и оценивали гормональный статус, морфологические изменения яичников, эффективность последующей процедуры ЭКО и когнитивные характеристики полученного потомства. Авторы отметили нормализацию гормонального фона через 2 недели у мышей с яичниковой недостаточностью и трансплантацией ВВ-пупМСК (n=116), увеличение количества примордиальных, первичных и вторичных фолликулов по сравнению с группой контроля (мыши с яичниковой недостаточностью и введенным плацебо). Через 4 недели при проведении ЭКО в группе мышей с ВВ-пупМСК было получено статистически значимо большее количество ооцитов, эмбрионов (при этом качество эмбрионов было схожим в обеих группах); в группе с естественным зачатием мыши, получавшие ВВ, продемонстрировали большую фертильность: им требовалось меньше времени для зачатия, они производили большее количество особей в помете. При анализе когнитивных характеристик полученного потомства во всех группах статистически значимых различий выявлено не было [29].

В исследовании F. Marinaro et al. (2018) оценивалась способность ВВ, полученных из МСК эндометриальных клеток менструальной крови (ВВ-эндМСК), повышать эффективность ЭКО у старых мышей. Часть из 125 полученных эмбрионов культивировалась в среде с добавлением ВВ-эндМСК. Было установлено, что большее количество бластоцист получено среди эмбрионов, культивируемых с добавлением ВВ-эндМСК, в результате чего исследователи пришли к выводу, что добавление ВВ-эндМСК в среду культивирования эмбрионов улучшает эмбриогенез и повышает вероятность получения бластоцист. Авторы исследования предположили, что данный эффект можно объяснить поглощением ВВ-эндМСК активных форм кислорода, что снижает потребность эмбриона в продукции эндогенной глутатионпероксидазы-1 и супероксиддисмутазы-1 и повышает компетентность их развития [30].

Заключение

Идея использования ВВ-МСК в репродуктивной медицине с целью повышения репродуктивного потенциала и эффективности программ вспомога-

тельных репродуктивных технологий кажется крайне привлекательной, но при этом, безусловно, ограничена малочисленностью проведенных исследований по данной проблематике, использованием исключительно животных биологических моделей и отсутствием долгосрочного наблюдения за показателями здоровья биологических моделей и выявления возможных отсроченных побочных эффектов. Речь идет, прежде всего, об онкологической настороженности.

Все вышесказанное служит поводом для пристального внимания к потенциальным терапевтическим свойствам ВВ-МСК, ВВ фолликулярной жидкости и проведения соответствующих исследований в области репродукции.

Литература/References

1. *Keshtkar S., Azarpira N., Ghahremani M.H.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. Stem Cell Res. Ther. 2018; 9(1): 63. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-018-0791-7.
2. *Simon C., Greening D.W., Bolumar D., Balaguer N., Salamonsen L.A., Vilella F.* Extracellular vesicles in human reproduction in health and disease. Endocr. Rev. 2018; 39(3): 292-332. https://dx.doi.org/10.1210/er.2017-00229.
3. *Machtinger R., Laurent L.C., Baccarelli A.A.* Extracellular vesicles: roles in gamete maturation, fertilization and embryo implantation. Hum. Reprod. Update. 2016; 22(2): 182-93. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv055.
4. *Zaborowski M.P., Balaj L., Breakefield X.O., Lai C.P.* Extracellular vesicles: composition, biological relevance, and methods of study. Bioscience. 2015; 65(8): 783-97. https://dx.doi.org/10.1093/biosci/biv084.
5. *Meldolesi J.* Exosomes and ectosomes in intercellular communication. Curr. Biol. 2018; 28(8): R435-44. https://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.059.
6. *Silachev D.N., Goryunov K.V., Shpilyuk M.A., Beznoschenko O.S., Morozova N.Y., Kraevaya E.E.* et al. Effect of MSCS and MSC- derived extracellular vesicles on human blood coagulation. Cells. 2019; 8(3): 258. https://dx.doi.org/10.3390/cells8030258.
7. *Théry C., Witwer K.W., Aikawa E., Alcaraz M.J., Anderson J.D., Andriantsitohaina R.* et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. J. Extracell. Vesicles. 2018; 7(1): 1535750. https://dx.doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750.
8. *Силачев Д.Н., Головичева В.В., Данилина Т.И., Шевцова Ю.А., Горюнов К.В., Бабенко В.А., Плотников Е.Ю., Туровский Е.А., Зинченко В.П., Зоров Д.Б.* Терапевтическое применение стволовых клеток и внеклеточных везикул: можно ли поставить знак равенства? Гены и клетки. 2020; 15 (Спецвыпуск 3): 32. [Silachev D.N., Golovicheva, Danilina T.I., Shevtsova Yu.A., Goryunov K.V. et al. VII Youth School Conference on Molecular and Cellular Biology. Therapeutic Uses of Stem Cells and Extracellular Vesicles: Is It Possible to Equalize? October 12–15, 2020, St. Petersburg. (in Russian)].
9. *Великонивцев Ф.С., Головкин А.С.* Терапия внеклеточными везикулами: возможности, механизмы и перспективы применения. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(10): 221-31. [Veliconivcev F.C., Golovkin A.C. Extracellular vesicle therapy: possibilities, mechanisms and application prospects. Russian journal of cardiology. 2020; 25(10): 221-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4081.
10. *Yáñez-Mó M., Siljander P.R., Andreu Z., Zavec A.B., Borràs F.E., Buzas E.I.* et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. J. Extracell. Vesicles. 2015; 4: 27066. https://dx.doi.org/10.3402/jev.v4.27066.
11. *Силачев Д.Н., Горюнов К.В., Плотников Е.Ю., Шевцова Ю.А., Бабенко В.А., Буров А.А., Рюмина И.И., Подуровская Ю.Л., Зубков В.В.* Внеклеточные везикулы мочи как диагностический маркер почечных патологий. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2020; 99(5): 154-63. [Silachev D.N., Goryunov K.V., Plotnikov E.Yu., Babenko V.A., Burov A.A. et al. Extracellular vesicles of urine as a diagnostic marker of renal pathologies. Pediatrics. 2020; 99(5): 154-63. (in Russian)].
12. *Van Niel G., D'Angelo G., Raposo G.* Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2018; 19(4): 213-28. https://dx.doi.org/10.1038/nrm.2017.125.
13. *Börger V.* Mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles and their potential as novel immunomodulatory therapeutic agents. J. Mol. Sci. 2017; 18(7): 1450. https://dx.doi.org/10.3390/ijms18071450.
14. *Сухих Г.Т., Пекарев О.Г., Пекарева Е.О., Майбородин И.В., Силачев Д.Н., Баранов И.И., Поздняков И.М., Бушуева Н.С., Новиков А.В.* Первые результаты клинического применения экстрацеллюлярных микровезикул мезенхимальных стромальных клеток после абдоминального родоразрешения. Акушерство и гинекология. 2021; 1: 52-60. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.52-60. [Sukhikh G.T., Pekarev O.G., Pekareva G.O., Maiborodin I.V., Silachev D.N. et al. The first results of clinical application of extracellular microvesicles of mesenchymal stromal cells after abdominal delivery. Obstetrics and gynecology. 2021; 1: 52-60. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.52-60.
15. *Spees J.L., Lee R.H., Gregory C.A.* Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. Stem Cell Res. Ther. 2016; 31(7): 125. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-016-0363-7.
16. *Brown C., McKee C., Bakshi S., Walker K., Hakman E., Halassy S.* et al. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. J. Tissue Eng. Regen. Med. 2019; 13(9): 1738-55. https://dx.doi.org/10.1002/term.2914.
17. *Sriramulu S., Banerjee A., Di Liddo R., Jothimani G., Gopinath M., Murugesan R.* et al. Concise review on clinical applications of conditioned medium derived from human Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs). Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res. 2018; 12(3): 230-4.
18. *Phinney D.G., Pittenger M.F.* Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy. Stem Cells. 2017; 35(4): 851-8. https://dx.doi.org/10.1002/stem.2575.
19. *Tkach M., Thery D.* Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. Cell. 2016; 164(6): 1226-32. https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.043.
20. *Zheng G., Huang R., Qiu G., Ge M., Wang J., Shu Q., Xu J.* Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles: regenerative and immunomodulatory effects and potential applications in sepsis. Cell Tissue Res. 2018; 374(1): 1-15. https://dx.doi.org/10.1007/s00441-018-2871-5.
21. *Matei A.C., Antounians L., Zani A.* Extracellular vesicles as a potential therapy for neonatal conditions: state of the art and challenges in clinical translation. Pharmaceutics. 2019; 11(8): 404. 10.3390/pharmaceutics11080404.
22. *Wang Y., Yu D., Liu Z., Zhou F., Dai J., Wu B.* et al. Exosomes from embryonic mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis through balancing synthesis and degradation of cartilage extracellular matrix. Stem Cell Res. Ther. 2017; 8(1): 189. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-017-0632-0.
23. *Kordelas L., Rebmann V., Ludwig A.K., Radtke S., Ruesing J., Doeppner T.R.* et al. MSC-derived exosomes: A novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease. Leukemia. 2014; 28(4): 970-3. https://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.41.
24. *Nassar W., El-Ansary M., Sabry D., Mostafa M.A., Fayad T., Kotb E.* et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases. Biomater. Res. 2016; 20: 21. https://dx.doi.org/10.1186/s40824-016-0068-0.
25. Internet source: ClinicalTrials.gov.
26. *Andronico F., Battaglia R., Ragusa M., Barbagallo D., Purrello M., Di Pietro C.* Extracellular vesicles in human oogenesis and implantation. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(9): 2162. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20092162.
27. *da Silveira J.C., Veeramachaneni D.N., Winger Q.A., Carnevale E.M., Bouma G.J.* Cell-secreted vesicles in equine ovarian follicular fluid contain

miRNAs and proteins: a possible new form of cell communication within the ovarian follicle. Biol. Reprod. 2012; 86(3): 71. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.111.093252.

28. *Liu M., Qiu Y., Xue Z., Wu R., Li J., Niu X.* et al. Small extracellular vesicles derived from embryonic stem cells restore ovarian function of premature ovarian failure through PI3K/AKT signaling pathway. Stem Cell Res. Ther. 2020; 11(1): 3. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-019-1508-2.
29. *Liu C., Yin H., Jiang H., Du X., Wang C., Liu Y.* et al. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells recover fertility of premature ovarian insufficiency mice and the effects on their offspring. Cell Transplant. 2020; 29: 963689720923575. https://dx.doi.org/10.1177/0963689720923575.
30. *Marinaro F., Pericuesta E., Sánchez-Margallo F.M., Casado J.G., Álvarez V., Matilla E.* et al. Extracellular vesicles derived from endometrial human mesenchymal stem cells improve IVF outcome in an aged murine model. Reprod. Domest. Anim. 2018; 53(Suppl. 2): 46-9. https://dx.doi.org/10.1111/rda.13314.
31. *Lopera-Vasquez R., Hamdi M., Maillo V., Gutierrez-Adan A., Bermejo-Alvarez P., Ramírez M.Á.* et al. Effect of bovine oviductal extracellular vesicles on embryo development and quality in vitro. Reproduction. 2017; 153(4): 461-70. https://dx.doi.org/10.1530/REP-16-0384.
32. *Lopera-Vasquez R., Hamdi M., Fernandez-Fuertes B., Maillo V., Beltrán-Breña P., Calle A.* et al. Extracellular vesicles from BOEC in in vitro embryo development and quality. PLoS One. 2016; 11(2): e0148083. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148083.

Поступила 27.04.2021
Принята в печать 18.05.2021
Received 27.04.2021
Accepted 18.05.2021

Сведения об авторах:

Краевая Елизавета Евгеньевна, к.м.н, м.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: e_kraevaya@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сысоева Анастасия Павловна, м.н.с., эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: a_sysoeva@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Калинина Елена Анатольевна, д.м.н, профессор, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Силачев Денис Николаевич, д.б.н., руководитель Лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: d_silachev@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Elizaveta E. Kraevaya, Researcher at the Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: e_kraevaya@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Natalya P. Makarova, Dr. Bio. Sci., Leading Researcher at the Department of Assisted Reproductive Technologies in the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Anastasia P. Sysoeva, embryologist at the Department of Assisted Reproductive Technologies in the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: a_sysoeva@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Elena A. Kalinina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, Scientific Secretary of the Dissertation Council, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Denis N. Silachev, Dr. Bio. Sci., Head of the Cell Technologies Laboratory, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: d_silachev@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

О.Н. БЕСПАЛОВА, М.Г. БУТЕНКО, О.В. ПАЧУЛИЯ, А.С. ГЛОТОВ, И.Ю. КОГАН

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПРИ МНОГОПЛОДИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Цель. *На основании метаанализа изучить эффективность неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) для выявления трисомии 21, 18, 13 при беременности двойней.*

Материалы и методы. *Метаанализ был проведен в соответствии с руководством пользователя по написанию метаанализа, рекомендованным сообществом Cochrane 2016. Выполнен анализ литературы, найденной в крупнейших базах данных: MEDLINE через PubMed, EMBASE, CENTRAL (Кокрановская библиотека), ClinicalTrials.gov и платформе для регистрации клинических испытаний, проводимой Всемирной организацией здравоохранения (ICTRP). Оценку показателей проводили методом метаанализа при помощи Review Manager 5.4.1 (Cochrane col., UK).*

Результаты. *Всего отобрано и проанализировано 19 исследований. Общее количество беременных, вошедших в метаанализ, составило 7138. В ходе выполнения метаанализа чувствительность и специфичность НИПТ для выявления трисомии по 21, 18 и 13 хромосомам у плода составила 0,98 (95% ДИ 0,75–1,00) и 0,99 (95% ДИ 0,99–1,00), 0,97 (95% ДИ 0,5–1,00) и 0,99 (95% ДИ 0,99–1,00), 0,875 (95% ДИ 0–1,00) и 0,99 (95% ДИ 0,99–1,00) соответственно.*

Заключение. *НИПТ демонстрирует высокую эффективность выявления трисомии по 21 и 18 хромосомам, сопоставимую с одноплодной беременностью. Нам не удалось достоверно оценить эффективность обнаружения трисомии по 13 хромосоме с помощью НИПТ в связи с недостаточным количеством исследований, в которых встречались беременности высокого риска по наличию трисомии 13.*

Ключевые слова: *неинвазивный пренатальный тест, неинвазивная пренатальная диагностика, фетальная ДНК, фетальная фракция, беременность двойней.*

Вклад авторов. Беспалова О.Н.: концепция и дизайн исследования; Бутенко М.Г., Пачулия О.В.: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Беспалова О.Н., Бутенко М.Г., Пачулия О.В.: написание текста; Глотов А.С., Коган И.Ю.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы ПНИ №АААА-А20-120041390028-0.

Для цитирования: Беспалова О.Н., Бутенко М.Г., Пачулия О.В., Глотов А.С., Коган И.Ю. Эффективность неинвазивного пренатального тестирования при многоплодии: систематический обзор и метаанализ. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 10-18
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.10-18

©A group of authors, 2021

O.N. BESPALOVA, M.G. BUTENKO, O.V. PACHULIA, A.S. GLOTOV, I.YU. KOGAN

THE EFFECTIVENESS OF NON-INVASIVE PRENATAL TESTING IN MULTIPLE PREGNANCY: A SYSTEMATIC REVIEW AND A META-ANALYSIS

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

Objective. *To study the effectiveness of non-invasive prenatal testing (NIPT) for trisomy 21, 18, and 13 in twin pregnancy, by using a meta-analysis.*

Materials and methods. *The meta-analysis was carried out in accordance with the user's guide for writing a meta-analysis, which had been recommended by the Cochrane community 2016. The investigators analyzed the literature found in the largest databases: MEDLINE via PubMed, EMBASE, CENTRAL (Cochrane Library), ClinicalTrials.gov, and the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). The indicators were estimated by the meta-analysis using Review Manager 5.4.1 (Cochrane col., UK).*

Results. *A total of 19 trials were selected and analyzed. A total of 7138 pregnant women were included in the meta-analysis. The latter revealed that the sensitivity and specificity of NIPT for trisomy 21, 18, and 13 in the fetus were 0.98 (95% CI 0.75–1.00), 0.99 (95% CI 0.99–1.00), and 0.97 (95% CI 0.5–1.00), and 0.99 (95% CI 0.99–1.00), 0.875 (95% CI 0–1.00), and 0.99 (95% CI 0.99–1.00), respectively.*

Conclusion. *NIPT demonstrates the high efficiency of detecting trisomy 21 and 18, which is comparable to singlet pregnancy. The authors could not significantly evaluate the effectiveness of NIPT for trisomy 13, due to the insufficient number of trials, in which the pregnancies at increased risk for trisomy 13 were identified.*

Keywords: *non-invasive prenatal test, non-invasive prenatal diagnosis, fetal DNA, fetal fraction, twin pregnancy.*

Authors' contributions. Bespalova O.N.: concept and design of the investigation; Butenko M.G., Pachulia O.V.: material collection and processing; statistical data processing; Bespalova O.N., Butenko M.G., Pachulia O.V.: writing the text; Glotov A.S., Kogan I.Yu.: editing.

Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation has been conducted within the framework of the topic of Research Project No. AAAA-A20-120041390028-0.

For citation: Bespalova O.N., Butenko M.G., Pachulia O.V., Glotov A.S., Kogan I.Yu. The effectiveness of non-invasive prenatal testing in multiple pregnancy: a systematic review and a meta-analysis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 10-18 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.10-18

Тенденция к совершенствованию пренатальной диагностики направлена на разработку высокочувствительных неинвазивных методов, способных выявить хромосомную патологию плода на ранних сроках гестации. Последние достижения в области молекулярной генетики продемонстрировали высокую эффективность диагностики генетических заболеваний с использованием фетальной ДНК, циркулирующей в материнском кровотоке и содержащей генетический материал, в 99,8% случаев имеющий идентичный с плодом хромосомный набор. Предполагают, что ДНК плода попадает в кровь матери вследствие апоптоза клеток плаценты, а также деградации незначительного количества клеток плода, проникающих через фетоплацентарный барьер [1, 2]. Неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) рекомендовано проводить с 10-й недели гестации, когда количества фетальной ДНК в крови матери достаточно для надежного и достоверного анализа генетического материала плода [3]. Среди методов скрининга для выявления хромосомных аномалий НИПТ демонстрирует наиболее высокую чувствительность и специфичность и имеет доказанную эффективность при одноплодной беременности [4]. Согласно метаанализу, проведенному группой ученых Великобритании, Испании и Бельгии в 2019 г., частота положительных и ложноположительных результатов НИПТ при одноплодной беременности составила 99,7% и 0,04% соответственно для трисомии по 21 хромосоме; 97,9% и 0,04% – для трисомии по 18 хромосоме и 99,0% и 0,04% – для трисомии по 13 хромосоме [5]. Это демонстрирует гораздо более высокую эффективность НИПТ в сравнении со стандартно применяемым биохимическим скринингом I триместра, при выполнении которого частота обнаружения трисомии по 21, 18 и 13 хромосомам составляет 90, 97 и 92% соответственно, а ложноположительных результатов – 4,6% [6].

Существует множество исследований, подтверждающих эффективность НИПТ при одноплодной беременности, но исследований, подтверждающих эффективность НИПТ при беременности двойней, недостаточно [4, 7].

Неинвазивная пренатальная диагностика при многоплодной беременности динамически развивается и ставит перед исследователями большое количество вопросов. При многоплодии чувствительность биохимического скрининга ниже, чем при одноплодной беременности, частота обнаружения хромосомных патологий составляет 86–87%, а вероятность ложноположительных результатов – 5% [8]. Так как уровни ассоциированного с беременностью плазменного протеина А и свободной β-субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови при беременности двойней обычно вдвое больше, чем при одноплодной беременности, расчет уровня анализируемых маркеров для каждого плода производится путем деления полученных значений надвое. Возможно, один плод без хромосомной патологи при дихориальной двойне может маскировать второго, если для оценки риска хромосомной патологии используются только измерения биохимических маркеров.

Преимущество исследования ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий (толщина воротникового пространства, носовая кость) при беременности двойней заключается в возможности проводить индивидуальные измерения для каждого плода и рассчитывать специфический риск хромосомных аномалий. Существуют исследования, при которых оценивают качество визуализации при одноплодной и многоплодной беременности, согласно которым изображения наилучшего качества были получены для плодов, расположенных проксимальнее брюшной стенки, что может привести к погрешности измерений у плода, расположенного дистальнее [9]. Описывают случаи, когда визуализация значительно затруднена, и врач ультразвуковой диагностики ошибочно проводит измерения одного и того же плода, принимая его за разных; при этом вероятность ложных результатов возрастает.

Для дихориальных близнецов, имеющих различные кариотипы, ультразвуковые маркеры могут быть оценены индивидуально. Затем это значение можно использовать для определения индивидуального риска анеуплоидии для каждого плода. Однако при монохориальной двойне, имеющей идентичный хромосомный набор, принято рассчитывать единый риск хромосомных аномалий для обоих плодов; при этом становится неясным, измерение толщины воротникового пространства какого плода должно использоваться для расчета [7].

Техническая оценка количества фетальной фракции (ФФ) (процента внеклеточной ДНК плода в крови матери) при дихориальной двойне сложнее, чем при одноплодной беременности. В исследованиях было показано, что среднее количество ФФ при беременностях двойней на 35% выше, чем при одноплодной беременности, что означает, что среднее количество ФФ для каждого плода из двойни на 2/3 меньше, чем среднее количество ФФ при

одноплодной беременности [10, 11]. Точная количественная оценка ФФ имеет особое значение при беременностях дихориальной двойней, когда, как правило, хромосомную патологию имеет только один из двух плодов, а доля внеклеточной ДНК от каждого плода из двойни в общей ФФ может быть неодинаковой [10].

На сегодняшний день используется 2 методики выполнения НИПТ: таргетная и полногеномная. Таргетное НИПТ выявляет хромосомную патологию только по 5 хромосомам – 21, 18, 13, X, Y; полногеномное НИПТ способно обнаружить анеуплоидию по всем хромосомам, что делает эту методику более эффективной, и количество ложноотрицательных результатов снижается.

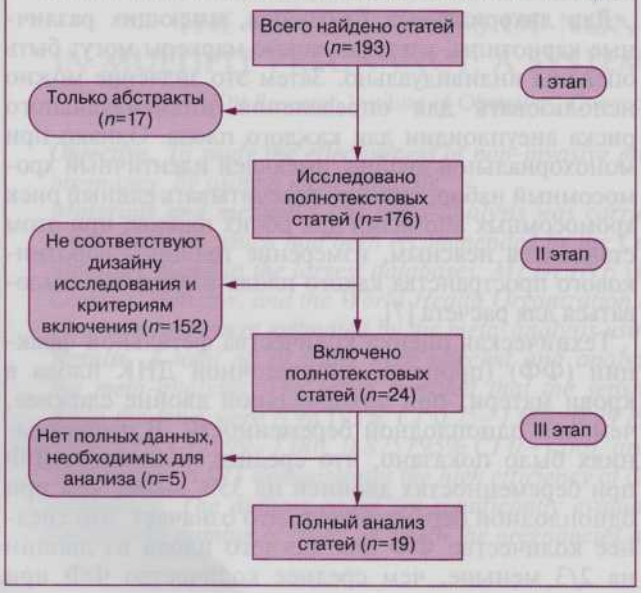
Целью нашей работы являлось проведение систематического метаанализа всех соответствующих критериям включения исследований по оценке эффективности НИПТ при беременности двойней, опубликованных до 3 марта 2021 г.

Материалы и методы

Метаанализ был проведен в соответствии с руководством пользователя по написанию метаанализа, рекомендованным сообществом Cochrane 2016 [12].

Поиск литературы выполнен в крупнейших базах данных: MEDLINE через PubMed, EMBASE, CENTRAL (Кокрановская библиотека), ClinicalTrials.gov и платформе для регистрации клинических испытаний, проводимой Всемирной организацией здравоохранения (ICTRP). Для поиска литературы использовались комбинации слов: «noninvasive», «non-invasive», «non invasive», «prenatal diagnosis», «cell free fetal DNA», «cell-free fetal DNA», «twin pregnancy», «twins». Поиск производился за период с 2013 по 2021 гг. Отбор исследований проводился в 3 этапа. На первом этапе были исключены статьи, содержащие только абстракты, на втором – не соответствующие критериям включения, на третьем – содержащие недостаточное количество информации об исходах (рис. 1).

Рис. 1. Алгоритм отбора статей, включенных в метаанализ



В исследование были включены ретроспективные и проспективные когортные исследования, в которых беременным двойней проводили НИПТ на сроке более 8 недель, независимо от риска возникновения хромосомной патологии, выявленной комбинированным скринингом I триместра. При выявлении при НИПТ высокого риска хромосомных аномалий плода беременным для подтверждения кариотипа плода было предложено выполнение инвазивной пренатальной диагностики или проведение цитогенетического исследования пуповинной крови после рождения плодов. У беременных с низким риском хромосомных аномалий исходы оценивали фенотипически, путем анализа медицинской документации после рождения детей.

Критерии включения: беременность двойней, срок гестации более 8 недель, проведение инвазивной пренатальной диагностики в случаях выявления высокого риска хромосомной аномалии НИПТ, проведение цитогенетического исследования пуповинной крови после рождения плодов.

Критерии исключения: одноплодная беременность, уровень ФФ менее 8%, преимплантационное кариотипирование, исследования случай–контроль, исследования, включающие менее 10 участников.

На основании проведенного анализа были отобраны 19 исследований, удовлетворяющих поставленным задачам. Качество исследований было оценено с помощью инструмента для оценки риска диагностической точности методологических исследований QUADAS-2 [13]. Были оценены качество отбора участников в исследования, референсные значения, применяемые для оценки теста, качество предоставляемых результатов, ошибка пропуска данных. Было установлено низкое (n=11), среднее (n=6) и высокое (n=2) качество исследования (рис. 2). Низкое качество определялось при большом количестве участников исследования, выбывших из наблюдения, и/или отсутствии информации о количестве прервавшихся беременностей.

Оценку показателей проводили методом метаанализа при помощи Review Manager 5.4.1 (Cochrane col., UK) [12].

Информация об исследованиях представлена в таблицах 1, 2.

Результаты

Для оценки эффективности НИПТ при хромосомных аномалиях (трисомия по 21, 18, 13 хромосомам) у беременных двойней было проведено три систематических метаанализа. Участники исследований были разделены на 3 группы, согласно выявленным в исследованиях рискам по разным хромосомным аномалиям (рис. 3). В группы было включено неравное количество исследований, так как не во всех исследованиях выборка была достаточной и анеуплоидии встречались по трем хромосомам, в результате чего невозможно было оценить их чувствительность и объединить в метаанализ.

Таблица 1. Исследования, включенные в метаанализ

Автор	Выборка	Тип исследования	Метод	Срок гестации	Фетальная фракция	МХ/ДХ/ неизвестно	ВРТ/сам/ неизвестно	Анеуплоидии	Исходы	Пропуск данных	Выкидыш
Yu, 2018 [14]	1160	проспективное	полногеномное	⩾8	MF 7,84±3,77% MM 13,65±6,27%	308/849/3	592/561/7	22	1137	0	23
Gil, 2019 [15]	1122	проспективное	таргетный	11 (10–14)	неизвестно	143/854/0	неизвестно	29	997	170	0
Norwitz, 2019 [16]	117	проспективное	полногеномное	⩾10	MZ 13% DZ 6,5–8,1%	30/65/31	неизвестно	11	107	10	0
Chen, 2019 [17]	69	проспективное	полногеномное	20±5 (12~30)	14,08±4,30% (*n*=13)	44/20/5	13/15/41	2	69	неизвестно	неизвестно
Yang, 2018 [18]	432	проспективное	полногеномное	⩾9	>8	95/337/0	339/93/0	5	373	51	0
Motevasselian, 2020 [19]	500	проспективное	полногеномное	15w+4d (±5d)	10,5%	76/424/0	183/317/0	6	356	94	50
Fosler, 2017 [20]	487	проспективное	полногеномное	13,7ц±3,9	16,1%	неизвестно	неизвестно	9	171	316	неизвестно
Fosler, 2017 [20]	115	ретроспективное	полногеномное	16,6±6,5	MF 7,8±4,0% MM 16,1±6,7%	неизвестно	неизвестно	3	115	0	0
Sarno, 2016 [21]	467	проспективное	полногеномное	11,7 (10,4–12,9)	неизвестно	65/373/0	246/192/0	12	417	21	29
Khalil, 2021 [22]	1003	проспективное	полногеномное	15 6/7	DC 13,7% MC 11,6%	276/685/0	260/698/0	16	958	37	5
Le Conte, 2018 [23]	492	проспективное	полногеномное	16,3 (10,2–35,5)	13,3%	101/387/4	184/301/7	6	420	62	неизвестно
Du, 2017 [24]	92	проспективное	полногеномное	17,91	>10	39/53/0	52/40/0	3	92	0	0
Huang, 2014 [25]	189	проспективное	полногеномное	⩾9	неизвестно	33/152/4	113/70/6	10	173	11	5
Bevilacqua, 2015 [26]	515	проспективное	полногеномное	13,0 (10,0–28,0)	8,7% (4,1–30,0%)		272/243/0	16	340	157	18
Gil 2013 [27]	207	ретроспективное	таргетный	11–13	9,8 (7,4–12,1)	84/109/0	96/111/0	14	207	0	неизвестно
Gil, 2013 [27]	68	проспективное	таргетный	10,6 (10,0–13,9)	7,4%	16/52/0	46/22/0	3	63	5	неизвестно
Galeva, 2019 [28]	224	проспективное	таргетный	11–13	неизвестно	неизвестно	неизвестно	9	215	9	неизвестно
Zang, 2015 [29]	802	проспективное	полногеномное	18,7 (9–36)	неизвестно	неизвестно	неизвестно	7	404	398	неизвестно
Tan, 2016 [30]	565	проспективное	полногеномное	12, 11–28	s 8,9±4,2%	560/0/5	18/544/3	4	510	21	33

Таблица 2. Информация о результатах исследований, включенных в метаанализ

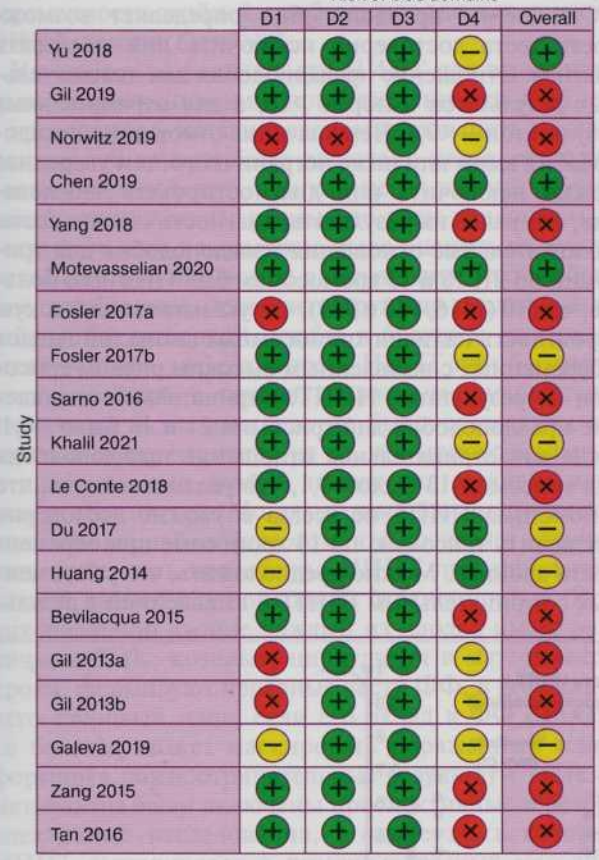
Автор	Исходы	Анеуплоидии			T21				T18				T13			
		T21	T18	T13	TP	TN	FP	FN	TP	TN	FP	FN	TP	TN	FP	FN
Yu, 2018 [14]	**1137**	16	4	1	16	1121	0	0	4	1133	0	0	1	1136	0	0
Gil, 2019 [15]	**997**	17	10	2	16	980	1	0	9	987	1	0	1	995	1	0
Norwitz, 2019 [16]	**107**	5	5	1	5	102	0	0	5	102	0	0	1	106	0	0
Chen, 2019 [17]	**69**	2	0	0	2	67	0	0	0		0	0	0		0	0
Yang, 2018 [18]	**373**	4	1	0	4	369	0	0	1	372	0	0	0		0	0
Motevasselian, 2020 [19]	**356**	4	1	1	3	351	1	1	1	355	0	0	1	355	0	0
Fosler, 2017 [20]	**169**	6	0	0	5	164	1	0	0		0	0	0		0	0
Fosler, 2017 [20]	**115**	2	1	0	2	113	0	0	1	114	0	0	0		0	0
Sarno, 2016 [21]	**417**	8	4	1	8	409	0	0	3	414	1	0	0	416	0	1
Khalil, 2021 [22]	**958**	13	1	1	13	945	0	0	0	957	1	1	1	957	0	0
Le Conte, 2018 [23]	**420**	4	1	1	3	416	1	0	1	419	0	0	0	419	1	0
Du, 2017 [24]	**92**	2	0	1	2	90	0	0	0	92	0	0	1	91	0	0
Huang, 2014 [25]	**189**	9	2	0	9	180	0	0	1	187	0	1	0		0	0
Bevilacqua, 2015 [26]	**340**	11	5	0	11	328	0	1	5	335	0	0	0		0	0
Gil, 2013 [27]	**207**	10	1	3	10	197	0	0	0	206	1	0	1	204	2	0
Gil, 2013 [27]	**63**	2	1	0	2	61	0	0	1	62	0	0	0		0	0
Galeva, 2019 [28]	**215**	6	3	0	6	209	0	0	2	212	0	1	0		0	0
Zang, 2015 [29]	**404**	7	0	0	5	397	2	0	0		0	0	0		0	0
Tan, 2016 [30]	**510**	4	0	0	4	506	0	0	0		0	0	0		0	0
Всего	**7138**	**132**	**40**	**12**	**126**	**7005**	**6**	**2**	**34**	**5947**	**4**	**3**	**7**	**4679**	**4**	**1**

Трисомия по 21 хромосоме

Всего отобрано и проанализировано 19 исследований. Общее количество беременных, вошедших в метаанализ, составило 7138.

В ходе выполнения НИПТ высокий риск трисомии по 21 хромосоме у одного из двойни был выявлен в 132 случаях. После проведения инвазивной пренатальной диагностики и сбора данных об исходах беременностей 6 результатов оказались ложноположительными и 2 – ложноотрицательными. В ходе выполнения метаанализа чувствительность и специфичность НИПТ для выявления трисомии по 21 хромосоме плода составила 0,98 (95% ДИ 0,75–1,00) и 0,99 (95% ДИ 0,99–1,00) соответственно (рис. 3). Отношение правдоподобия для положительных результатов составило 1116 (95% ДИ), а для отрицательных результатов – 0,017 (95% ДИ). Общее прогнозирование положительных исходов составило 99,97% (7003/7005), отрицательных – 95,12% (126/132).

Рис. 2. Оценка качества исследований с помощью QUADAS-2 [13]



Трисомия по 18 хромосоме

В 6 из 19 исследований при проведении НИПТ не было обнаружено случаев трисомии по 18 хромосоме, поэтому чувствительность теста не могла быть оценена. Следовательно, их данные не могли быть объединены в метаанализ. Общее количество беременных, вошедших в метаанализ, составило 5985.

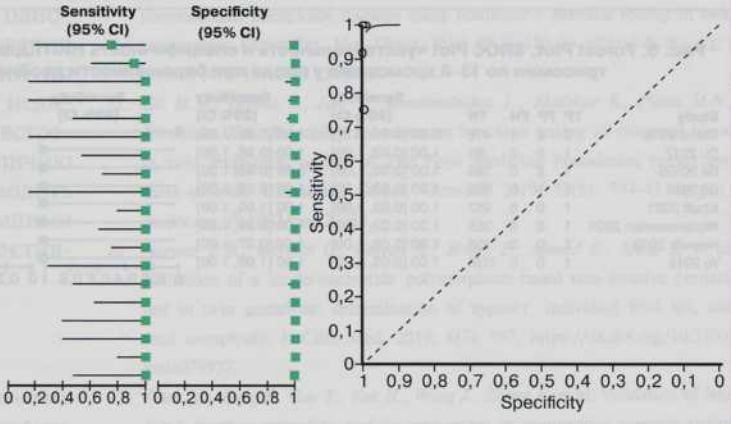
В результате метаанализа 13 исследований высокий риск наличия трисомии по 18 хромосоме у одного плода из двойни был выявлен у 40 беременных. После выполнения инвазивной пренатальной диагностики и получения исходов беременностей 4 результата оказались ложноположительными и 3 – ложноотрицательными. В ходе выполнения метаанализа чувствительность и специфичность НИПТ для выявления трисомии по 18 хромосоме плода при беременности двойней составила 0,97 (95% ДИ 0,5–1,00) и 0,99 (95% ДИ 0,99–1,00) соответственно (рис. 4). Отношение правдоподобия для положительных результатов составило 915 (95% ДИ), а для отрицательных результатов – 0,029 (95% ДИ). Общее прогнозирование положительных исходов составило 99,95% (5944/5947), отрицательных – 85,1% (34/40).

Трисомия по 13 хромосоме

Данные 11 исследований не могли быть объединены в метаанализ, так как не содержали выявленных в результате НИПТ случаев трисомий по

Рис. 3. Forest Plot, SROC Plot чувствительность и специфичность НИПТ для выявления трисомии по 21-й хромосоме у плода при беременности двойней

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Motevasselian 2020	3	1	1	351	0.75 [0.19, 0.99]	1.00 [0.98, 1.00]
Bevilacqua 2015	11	0	1	328	0.92 [0.62, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Chen 2019	2	0	0	67	1.00 [0.16, 1.00]	1.00 [0.95, 1.00]
Du 2017	2	0	0	90	1.00 [0.16, 1.00]	1.00 [0.96, 1.00]
Fosler 2017a	5	1	0	163	1.00 [0.48, 1.00]	0.99 [0.97, 1.00]
Fosler 2017b	2	0	0	113	1.00 [0.16, 1.00]	1.00 [0.97, 1.00]
Galeva 2019	6	0	0	209	1.00 [0.54, 1.00]	1.00 [0.98, 1.00]
Gil 2013a	10	0	0	182	1.00 [0.69, 1.00]	1.00 [0.94, 1.00]
Gil 2013b	2	0	0	61	1.00 [0.16, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Gil 2019	16	1	0	980	1.00 [0.79, 1.00]	1.00 [0.98, 1.00]
Huang 2014	9	0	0	180	1.00 [0.66, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]
Khalil 2021	13	0	0	945	1.00 [0.75, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Le Conte 2018	3	1	0	416	1.00 [0.29, 1.00]	1.00 [0.96, 1.00]
Norwitz 2019	5	0	0	102	1.00 [0.48, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Sarno 2016	8	0	0	409	1.00 [0.63, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Tan 2016	4	0	0	506	1.00 [0.40, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Yang 2018	4	0	0	369	1.00 [0.40, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]
Yu 2018	16	0	0	1121	1.00 [0.79, 1.00]	1.00 [0.48, 1.00]
Zang 2015	5	2	0	397	1.00 [0.48, 1.00]	1.00 [0.98, 1.00]



13 хромосоме у плода. Общее количество беременных, вошедших в метаанализ, включивший в себя 8 исследований, составило 4690.

В результате метаанализа высокий риск наличия трисомии по 13 хромосоме у одного плода из двойни был выявлен у 12 беременных. После выполнения инвазивной пренатальной диагностики и получения исходов беременностей было выявлено 4 ложноположительных и 1 ложноотрицательный результат. Чувствительность и специфичность метода составили 0,875 (95% ДИ 0–1,00) и 0,99 (95% ДИ 0,99–1,00) соответственно (рис. 5). Отношение правдоподобия для положительных результатов составило 929 (95% ДИ), а для отрицательных результатов – 0,125 (95% ДИ).Общее прогнозирование положительных исходов составило 58,64% (7/12), отрицательных – 99,98% (4678/4579).

Обсуждение

Нами был проведен систематический метаанализ для оценки эффективности НИПТ при беременности двойней.

Метаанализ включил в себя 19 исследований, в которые вошли 7123 беременных двойней, которым было проведено НИПТ и собраны подтвержденные кариотипированием исходы беременности. НИПТ при диагностике трисомии по 21 и 18 хромосомам показало высокую чувствительность и специфичность, 0,98 (95% ДИ 0,75–1,00), 0,99 (95% ДИ 0,99–1,00) и 0,97 (95% ДИ 0,5–1,00), 0,99 (95% ДИ 0,99–1,00), сопоставимые с одноплодной беременностью [31]. Согласно проведенному метаанализу, НИПТ при диагностике трисомии по 13 хромосоме демонстрирует высокую специфичность – 0,99 (95% ДИ 0,99–1,00) и недостаточную чувствительность – 0,875 (95% ДИ 0–1,00). Это может быть связано с тем, что в метаанализе представлено всего 12 случаев трисомии по 13 хромосоме при беременности двойней, что может являться недостаточной выборкой и не позволяет нам достоверно оценить эффективность метода.

Отношение правдоподобия определяет возможность теста достоверно исключить или поставить диагноз. Отношение правдоподобия для положительных результатов в норме >10, а для отрицательных результатов – <0,1. Чем значение отношения правдоподобия выше или ниже пограничного, тем увереннее можно исключить или диагностировать заболевание, опираясь на результаты диагностического теста. Положительные отношения правдоподобия для трисомий по 21, 18 и 13 хромосомам были намного больше, чем 10 (1116, 915 и 929), что указывает на высокую вероятность наличия хромосомных аномалий плодов у беременных с выявленным высоким риском трисомии по результатам НИПТ. Отрицательное отношение правдоподобия для трисомии 21 и 18 было <0,1, тогда как отрицательное отношение правдоподобия для трисомии 13 было >0,1, что указывает на то, что с помощью НИПТ не всегда возможно достоверно исключить трисомию по 13 хромосоме при беременности двойней. Можно предположить, что у беременных с отрицательным НИПТ и выявленной в резуль-

Рис. 4. Forest Plot, SROC Plot чувствительность и специфичность НИПТ для выявления трисомии по 18-й хромосоме у плода при беременности двойней

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Huang 2014	1	0	1	187	0.50 [0.01, 0.99]	1.00 [0.98, 1.00]
Galeva 2019	2	0	1	212	0.67 [0.62, 0.99]	1.00 [0.98, 1.00]
Bevilacqua 2015	5	0	0	335	1.00 [0.48, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Fosler 2017a	1	0	0	114	1.00 [0.03, 1.00]	1.00 [0.97, 1.00]
Gil 2013a	1	0	0	62	1.00 [0.03, 1.00]	1.00 [0.94, 1.00]
Gil 2019	9	1	0	987	1.00 [0.66, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Le Conte 2018	1	0	0	419	1.00 [0.03, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Motevasselian 2020	1	0	0	3555	1.00 [0.03, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Norwitz 2019	5	0	0	102	1.00 [0.48, 1.00]	1.00 [0.96, 1.00]
Sarno 2016	3	1	0	414	1.00 [0.29, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Yang 2018	1	0	0	372	1.00 [0.03, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Yu 2018	4	0	0	1133	1.00 [0.40, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]
Gil 2013b	0	1	0	191	Not estimable	0.99 [0.97, 1.00]

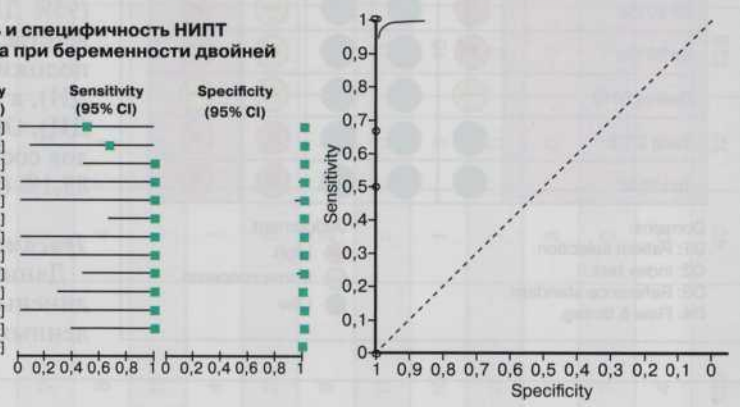
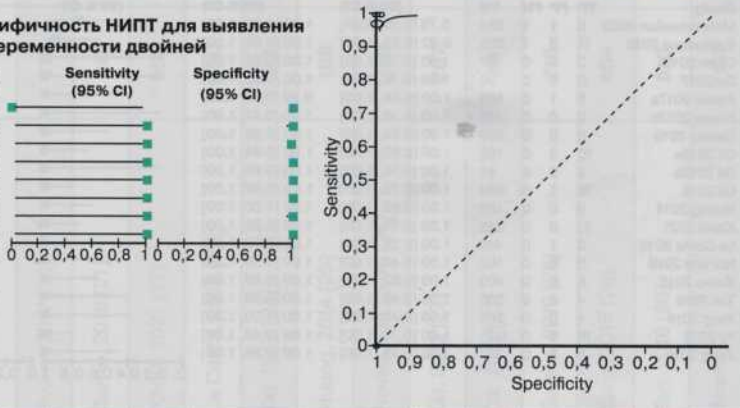


Рис. 5. Forest Plot, SROC Plot чувствительность и специфичность НИПТ для выявления трисомии по 13-й хромосоме у плода при беременности двойней

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Sarno 2016	0	0	1	416	0.00 [0.00, 0.97]	1.00 [0.99, 1.00]
Du 2017	1	0	0	91	1.00 [0.03, 1.00]	1.00 [0.96, 1.00]
Gil 2013b	1	2	0	189	1.00 [0.03, 1.00]	0.99 [0.96, 1.00]
Gil 2019	1	1	0	995	1.00 [0.03, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Khalil 2021	1	0	0	957	1.00 [0.03, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]
Motevasselian 2020	1	0	0	355	1.00 [0.03, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Norwitz 2019	1	0	0	106	1.00 [0.03, 1.00]	1.00 [0.97, 1.00]
Yu 2018	1	0	0	1136	1.00 [0.03, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]



тате кариотипирования трисомией по 13 хромосоме одного из плодов количество ФФ пораженного плода было ниже, чем здорового, в результате чего здоровый плод маскировал генетически неполноценного.

Количество ФФ, при котором НИПТ не давало результата, варьировало от 0 до 7,38%; такие пациенты исключались из исследования или соглашались на повторный забор крови и проведение НИПТ. Таким образом, в метаанализе мы подтвердили мнение авторов [32] о том, что минимальное количество ФФ при беременности двойней, необходимое для выполнения НИПТ, должно быть >8%.

На оценку эффективности НИПТ для выявления хромосомных аномалий при беременности двойней в проведенном метаанализе могли повлиять многие факторы. В группы было включено неравное количество исследований, так как не во все исследования были включены данные по трем трисомиям, в результате чего невозможно было оценить их чувствительность и объединить в метаанализ. Таким образом, необходимо проводить крупные исследования с большой выборкой, чтобы в будущем возможно было оценить эффективность НИПТ при беременности двойней в группах с равным количеством пациентов. В метаанализе не было разделения по хориальности, несмотря на то, что монохориальные и дихориальные двойни имеют ряд индивидуальных особенностей. Монозиготные близнецы имеют идентичный набор хромосом, что позволяет сравнивать сложность проведения НИПТ при монохориальной двойне с одноплодной беременностью. При дихориальной двойне каждый из плодов имеет различные ДНК, которые, циркулируя в материнской крови, формируют неравные части ФФ, в результате чего здоровый плод, если его вклад в ФФ окажется больше, может маскировать пораженный плод, формируя ложноотрицательные результаты теста. В метаанализ были включены проспективные и ретроспективные исследования, а также те, в которых НИПТ выполнялось с помощью разных методик, таргетной и полногеномной, что также могло повлиять на оценку эффективности теста.

Заключение

Согласно метаанализу 19 исследований с общей выборкой 7138 беременных двойней, НИПТ демонстрирует высокую эффективность выявления трисомии по 21 и 18 хромосомам, сопоставимую с одноплодной беременностью. Нам не удалось достоверно оценить эффективность обнаружения трисомии по 13 хромосоме с помощью НИПТ в связи с недостаточным числом исследований, в которых встречались беременности высокого риска по наличию трисомии 13. Так, необходимо продолжать проводить крупные многоцентровые исследования с большими выборками, чтобы достоверно оценить эффективность НИПТ при беременности двойней.

Литература/References

1. *Малышева О.В., Баранов В.С.* Неинвазивная пренатальная диагностика. Проблемы, подходы и перспективы. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61(3): 83-93. [Malysheva O.V., Baranov V.S. Noninvasive prenatal diagnostic. Problems, approaches and perspectives. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej/ Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2012; 61(3): 83-93. (in Russian)].
2. *Levy B., Stosic M.* Traditional prenatal diagnosis: past to present. Methods Mol. Biol. 2018; 1885: 3-22. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-8889-1_1.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Нормальная беременность. 2020. [Normal pregnancy. Clinical guidelines of Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (in Russian)].
4. *Mackie F., Hemming K., Allen S., Morris R., Kilby M.* The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. BJOG. 2016; 124(1): 32-46. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14050.
5. *Gil M.M., Galeva S., Jani J., Konstantinidou L., Akolekar R., Plana M.N., Nicolaides K.H.* Screening for trisomies by cfdna testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(6): 734-42. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20284.
6. *Santorum M., Wright D., Syngelaki A., Karagioti N., Nicolaides K.H.* Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 49(6): 714-20. https://dx.doi.org/10.1002/uog.17283.
7. *Xue Y., Zhao G., Li H., Zhang Q., Lu J., Yu B., Wang T.* Non-invasive prenatal testing to detect chromosome aneuploidies in 57,204 pregnancies. Mol. Cytogen. 2019; 12: 29. https://dx.doi.org/10.1186/s13039-019-0441-5.
8. *Bender W., Dugoff L.* Screening for aneuploidy in multiple gestations. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2018; 45(1): 41-53. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2017.10.004.
9. *Zohav E., Segal O., Rabinson J., Meltcer S., Anteby E.Y., Orvieto R.* Quality of nuchal translucency measurements in multifetal pregnancies. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2006; 19(10): 663-6. https://dx.doi.org/10.1080/14767050600849342.
10. *Hedriana H., Martin K., Saltzman D., Billings P., Demko Z., Benn P.* Cell-free DNA fetal fraction in twin gestations in single nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal screening. Prenat. Diagn. 2020; 40(2): 179-84. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5609.
11. *Canick J.A., Kloza E.M., Lambert-Messerlian G.M., Haddow J.E., Ehrich M., Boom D., Palomaki G.E.* DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. Prenat. Diagn. 2012; 32(8): 730-4. https://dx.doi.org/10.1002/pd.3892.
12. *Van Rhee H.J., Suurmond R., Hak T.* User manual for meta-essentials: Workbooks for meta-analysis (Version 1.4) Rotterdam, The Netherlands: Erasmus Research Institute of Management. 2015. Retrieved from: www.erim.eur.nl/research-support/meta-essentials
13. *Whiting P.F., Rutjes A.W.S., Westwood M.E., Mallett S., Deeks J.J., Reitsma J.B.* et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann. Intern. Med. 2011; 155(8): 529-36. https://dx.doi.org/10.1059/0003-4819-155-8-201110180-00009.
14. *Yu W., Lv Y., Yin S., Liu H., Li X., Liang B., Kong L., Liu C.* Screening of fetal chromosomal aneuploidy diseases using noninvasive prenatal testing in twin pregnancies. Expert Rev. Mol. Diagn. 2019; 19(2): 189-96. https://dx.doi.org/10.1080/14737159.2019.1562906.
15. *Gil M.M., Galeva S., Jani J., Konstantinidou L., Akolekar R., Plana M.N., Nicolaides K.H.* Screening for trisomies by cfdna testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(6): 734-42. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20284.
16. *Norwitz E.R., McNeill G., Kalyan A., Rivers E., Ahmed E., Meng L.* et al. Validation of a single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal test in twin gestations: determination of zygosity, individual fetal sex, and fetal aneuploidy. J. Clin. Med. 2019; 8(7): 937. https://dx.doi.org/10.3390/jcm8070937.
17. *Chen M., Jiang F., Guo Y., Yan H., Wang J., Zhang L.* et al. Validation of fetal DNA fraction estimation and its application in noninvasive prenatal testing

for aneuploidy detection in multiple pregnancies. Prenat. Diagn. 2019; 39(13): 1273-82. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5597.

18. *Yang J., Qi Y., Hou Y., Guo F., Peng H., Wang D.* et al. Performance of non-invasive prenatal testing for trisomies 21 and 18 in twin pregnancies. Mol. Cytogen. 2018: 11: 47. https://dx.doi.org/10.1186/s13039-018-0392-2.
19. *Motevasselian M., Gargari S.S., Younesi S., Pooransari P., Saadati P., Mirzamoradi M.* et al. Non-invasive prenatal test to screen common trisomies in twin pregnancies. Mol. Cytogen. 2020; 13: 5. https://dx.doi.org/10.1186/s13039-020-0475-8.
20. *Fosler L., Winters P., Jones K.W., Curnow K.J., Sehnert A.J., Bhatt S., Platt L.D.* Aneuploidy screening by non-invasive prenatal testing in twin pregnancy. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 49(4): 470-7. https://dx.doi.org/10.1002/uog.15964.
21. *Sarno L., Revello R., Hanson E., Akolekar R., Nicolaides K.H.* Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016; 47(6): 705-11. https://dx.doi.org/10.1002/uog.15913.
22. *Khalil A., Archer R., Hutchinson V., Mousa H.A., Johnstone E.D., Cameron M.J.* et al. Noninvasive prenatal screening in twin pregnancies with cell-free DNA using the IONA test: a prospective multicenter study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021; 225(1): 79. e1-79. e13. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.01.005.
23. *Le Conte G., Letourneau A., Jani J., Kleinfinger P., Lohmann L., Costa J.-M., Benachi A.* Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as screening test for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancy. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 52(3): 318-24. https://dx.doi.org/10.1002/uog.18838.
24. *Du E., Feng C., Cao Y., Yao Y., Lu J., Zhang Y.* Massively Parallel Sequencing (MPS) of cell-free fetal DNA (cffDNA) for trisomies 21, 18, and 13 in twin pregnancies. Twin Res. Hum. Genet. 2017; 20(3): 242-9. https://dx.doi.org/10.1017/thg.2017.23.
25. *Huang X., Zheng J., Chen M., Zhao Y., Zhang C., Liu L.* et al. Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. Prenat. Diagn. 2014; 34(4): 335-40. https://dx.doi.org/10.1002/pd.4303.
26. *Bevilacqua E., Gil M.M., Nicolaides K.H., Ordoñez E., Cirigliano V., Dierickx H.* et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014; 45(1): 61-6. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14690.
27. *Gil M.M., Quezada M.S., Bregant B., Syngelaki A., Nicolaides K.H.* Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. Fetal Diagn. Ther. 2013; 35(3): 204-11. https://dx.doi.org/10.1159/000356495.
28. *Galeva S., Konstantinidou L., Gil M.M., Akolekar R., Nicolaides K.H.* Routine first-trimester screening for fetal trisomies in twin pregnancies: cell-free DNA test contingent on results from the combined test. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(2): 208-13. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20160.
29. *Zhang H., Gao Y., Jiang F., Fu M., Yuan Y., Guo Y.* et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015; 45(5): 530-8. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14792.
30. *Tan Y., Gao Y., Lin G., Fu M., Li X., Yin X.* et al. Noninvasive prenatal testing (NIPT) in twin pregnancies with treatment of assisted reproductive techniques (ART) in a single center. Prenat. Diagn. 2016; 36(7): 672-9. https://dx.doi.org/10.1002/pd.4837.
31. *Mackie F., Hemming K., Allen S., Morris R., Kilby M.* The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. BJOG. 2016; 124(1): 32-46. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14050.
32. *Struble C.A., Syngelaki A., Oliphant A., Song K., Nicolaides K.H.* Fetal fraction estimate in twin pregnancies using directed cell-free DNA analysis. Fetal Diagn. Ther. 2014; 35(3): 199-293. https://dx.doi.org/10.1159/000355653.

Поступила 04.05.2021
Принята в печать 21.06.2021
Received 04.05.2021
Accepted 21.06.2021

Сведения об авторах:

Беспалова Олеся Николаевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». Тел.: +7(812)328-98-68. E-mail: bespalova.olesya.0308@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6542-5953. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Бутенко Мария Геннадьевна, клинический ординатор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». Тел.: +7(981)963-67-17. E-mail: butenkomariabutenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1404-371X. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Пачулия Ольга Владимировна, врач акушер-гинеколог, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». Тел.: +7(952)268-73-36. E-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4116-0222. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Глотов Андрей Сергеевич, д.м.н., с.н.с., руководитель отдела геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». Тел.: +7(812)679-55-51. E-mail: anglotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7465-4504. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Коган Игорь Юрьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». Тел.: +7(812)328-98-22. E-mail: ovrt@ott.ru. ORCID: 0000-0002-7351-6900. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Authors' information:

Olesya N. Bespalova, PhD, Deputy Director, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Tel.: +7(812)328-98-68. E-mail: bespalova.olesya.0308@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6542-5953. 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.

Maria G. Butenko, resident, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Tel.: +7(981)963-67-17. E-mail: butenkomariabutenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1404-371X. 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.

Olga V. Pachuliya, obstetrician-gynecologist, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Tel.: +7(952)268-73-36. E-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4116-0222. 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.

Andrey S. Glotov, PhD, Senior Researcher, Head of Department of Genomic Medicine, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Tel.: +7(812)679-55-51. E-mail: anglotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7465-4504. 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.

Igor Yu. Kogan, Corresponding Member of RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Director of D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Tel.: +7(812)32-98-22. E-mail: ovrt@ott.ru. ORCID: 0000-0002-7351-6900. 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.

©Коллектив авторов, 2021

В.А. ЗАГАЙНОВА, И.Ю. КОГАН, О.Н. БЕСПАЛОВА, С.А. СЕЛЬКОВ, Д.И. СОКОЛОВ

РОЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ И ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ NK-КЛЕТОК ПРИ ПОВТОРНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Многие бесплодные пары не могут достичь наступления беременности после неоднократно проведенных программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также ее успешного пролонгирования даже при переносе эуплоидных эмбрионов хорошего качества. В связи с этим повторные неудачи имплантации (ПНИ) в протоколах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и привычное невынашивание беременности (ПНБ) являются важными медико-социальными проблемами. Общепринятые методы обследования не объясняют причину повторных репродуктивных неудач в 30–50% случаев. Среди причин репродуктивных потерь идиопатического генеза иммунологический фактор играет ведущую роль, включая как системные, так и локальные изменения иммунного статуса. Установлена принадлежащая клеткам врожденного иммунитета центральная роль в процессах имплантации, плацентации, формирования и поддержания состояния иммунотолерантности по отношению к развивающемуся эмбриону. Большой научно-практический интерес представляют NK-клетки, являющиеся самой многочисленной популяцией лимфоцитов эндометрия, изменения количественно-качественного профиля которых как в периферической крови, так и в эндометрии связаны с такими заболеваниями, как ПНИ, ПНБ, миома матки, эндометриоз, преэклампсия и другие. ***Заключение.*** *Проведенные исследования указывают на важную роль обеих субпопуляций NK-клеток в репродуктивном здоровье женщины. Однако на сегодняшний день недостаточно данных о функции и механизмах действия NK-клеток при репродуктивных потерях, что требует дальнейшего изучения.*

Ключевые слова: *NK-клетки, естественные киллеры, фенотип, активность, имплантация, неудачи ЭКО, повторные неудачи имплантации, привычное невынашивание беременности.*

Вклад авторов. Коган И.Ю., Соколов Д.И., Загайнова В.А.: концепция и дизайн исследования; Загайнова В.А.: написание текста; Коган И.Ю., Беспалова О.Н., Сельков С.А., Соколов Д.И.: редактирование текста.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы №АААА-А20-120041390033-4.
Участие Загайновой В.А., Когана И.Ю. поддержано грантом РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90121.

Для цитирования: Загайнова В.А., Коган И.Ю., Беспалова О.Н., Сельков С.А., Соколов Д.И. Роль периферических и эндометриальных NK-клеток при повторных репродуктивных потерях. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 19-27
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.19-27

©A group of authors, 2021

V.A. ZAGAINOVA, I.YU. KOGAN, O.N. BESPALOVA, S.A. SELKOV, D.I. SOKOLOV

THE ROLE OF PERIPHERAL AND ENDOMETRIAL NATURAL KILLER CELLS IN RECURRENT REPRODUCTIVE LOSSES

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

Many infertile couples cannot achieve pregnancy after repeatedly implemented assisted reproductive technology (ART) programs, as well as its successful prolongation, even with the transfer of good-quality euploid embryos. In this connection, repeated implantation failures (RIFs) in the in vitro fertilization (IVF) protocols and recurrent miscarriage (RM) are important medical and social problems. The generally accepted methods of examination do not explain the cause of repeated reproductive failures in 30-50% of cases. Among the causes of idiopathic reproductive losses, the immunological factor, including both systemic and local changes in the immune status, plays a leading role. Innate immune cells have been established to play a central role in the processes of implantation, placentation, formation, and maintenance of immune tolerance towards a developing embryo. Of great scientific and practical interest are natural killer (NK) cells that are the largest population of endometrial lymphocytes, changes in the quantitative and qualitative profile of which in both peripheral blood and the endometrium are associated with conditions, such as RIF, RM, uterine fibroids, endometriosis, preeclampsia and others. ***Conclusion.*** *The conducted studies indicate the important role of both subpopulations of NK cells in a woman's reproductive health. However, to date, there are insufficient data on the function and mechanisms of action of NK cells in reproductive losses, which requires further investigation.*

Keywords: *NK cells, natural killers, phenotype, activity, implantation, IVF failures, repeated implantation failures, recurrent miscarriage.*

Authors' contributions. Kogan I.Yu., Sokolov D.I., Zagainova V.A.: concept and design of the investigation; Zagainova V.A.: writing the text; Kogan I.Yu., Bespalova O.N., Selkov S.A., Sokolov D.I.: editing the text.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.
Financing. The investigation was conducted within the framework of the fundamental topic No. AAAAA20-120041390033-4. The participation of Zagainova V.A., Kogan I.Yu. was supported by the Russian Foundation for Basic Research grant within the framework of Scientific Project No. 20-315-90121.

For citation: Zagainova V.A., Kogan I.Yu., Bespalova O.N., Selkov S.A., Sokolov D.I. The role of peripheral and endometrial natural killer cells in recurrent reproductive losses. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 19-27 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.19-27

Естественные киллеры (NK-клетки, natural killer cells) представляют собой гетерогенную популяцию лимфоцитов I группы врожденного иммунитета, обеспечивающих первую линию иммунной защиты против ряда патогенов. Клетки обладают естественной цитотоксической активностью, способны продуцировать цитокины и хемокины, осуществлять координацию взаимодействия врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы; участвуют в противоинфекционном и противоопухолевом контроле, поддержании клеточного гомеостаза лимфоидной системы [1].

NK-клетки распространены в различных органах и системах организма, условно подразделяясь на NK-клетки периферической крови, где их численность составляет 5–20% лимфоцитов, и тканерезидентные NK-клетки (селезенка, печень, почки, костный мозг, тимус, лимфатические узлы, кожа и слизистые оболочки, слюнные железы, эндометрий) [2].

NK-клетки периферической крови проходят последовательные этапы дифференцировки из гематопоэтических стволовых клеток-предшественниц (ГСК) преимущественно в костном мозге, что координируется транскрипционными факторами (T-bet, Eomes и другие), стромальными элементами и цитокинами. По мере дифференцировки клетки приобретают зрелый фенотип и функциональную компетентность – способность к продукции литических молекул и цитокинов, после чего выходят из костного мозга в периферическую кровь [3].

Важнейшей функцией NK-клеток является их цитотоксическая активность по отношению к клеткам-мишеням. NK-клетки могут распознавать и атаковать опухолевые, инфицированные вирусами, бактериями, а также поврежденные в результате окислительного стресса клетки без предварительной сенсибилизации [4]. NK-клетки способны лизировать чужеродные или свои собственные измененные клетки в отсутствие молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на мембране, независимо от антител и комплемента [4]. Уничтожение клеток-мишеней реализуется посредством нескольких механизмов. Контактный цитолиз происходит при высвобождении содержимого цитотоксических гранул NK-клеток, содержащих перфорин, гранзимы, сериновые протеазы, в область иммунологического синапса с клеткой-мишенью. Перфорин способствует проникновению в клетку цитолитических медиаторов, что запускает процессы апоптоза. Цитотоксический эффект натуральных киллеров также реализуется при связывании рецептора TRAIL- и Fas-активированных NK-клеток с их лигандами (TRAIL-R, Fas-R) на поверхности клеток-мишеней. При их взаимодействии в клетке-мишени происходит индукция каскада сигнальных реакций, активирующих каспазу-8 и каспазу-10, инициирующих ее апоптоз [5].

NK-клетки обладают иммунорегуляторной функцией, являясь одними из основных источников цитокинов и хемокинов, таких как интерферон гамма (IFNγ), фактор некроза опухоли альфа (TNFα), гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор роста, хемокин CCL5, регулируя активность макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов, способствуя формированию врожденного и адаптивного иммунных ответов [6].

NK-клетки периферической крови

NK-клетки периферической крови (peripheral blood NK-cells, pbNK-клетки) подразделяют на две основные субпопуляции согласно экспрессии поверхностных антигенов кластерной дифференцировки лейкоцитов – CD56 и CD16 [7]. Около 90% pbNK-клеток слабо экспрессируют CD56 ($CD56^{dim}$) и интенсивно CD16 ($CD16^{bright}$); представлены фенотипом $CD3^{-}CD56^{dim}CD16^{bright}$; для них характерно большое количество лизосомальных гранул и высокая цитотоксическая активность. Другая субпопуляция NK-клеток интенсивно экспрессирует CD56 ($CD56^{bright}$) и средне/низко CD16 ($CD16^{dim/neg}$) и имеет фенотип $CD3CD56^{bright}CD16^{dim/neg}$, составляя менее 10% от общего количества натуральных киллеров крови. Данные клетки обладают регуляторными свойствами, продуцируют цитокины, хемокины, факторы роста [7]. $CD56^{bright}$NK-клетки более распространены в периферических тканях организма, что указывает на их тканеспецифическую функцию [8]. Помимо $CD56^{bright}$ и $CD56^{dim}$, выделяют также субпопуляцию NK-клеток $CD56^{neg}$, отличающихся пониженной экспрессией цитотоксических рецепторов, низким уровнем перфорина и, как следствие, общей гипореактивностью (рис. 1).

Особенностью NK-клеток является контроль их функциональной активности за счет экспрессии широкого репертуара активирующих и ингибиру-

ющих рецепторов на поверхности. Основные группы рецепторов представлены лектиноподобными рецепторами NKG (natural killer group), семейством иммуноглобулиноподобных рецепторов (killer immunoglobulinlike receptor, KIR), цитотоксическими рецепторами NKp30, NKp44, NKp46 и другими [10]. Активность NK-клеток зависит от плотности распределения групп рецепторов, их взаимодействия с клетками-мишенями, клеточным микроокружением, растворимыми факторами.

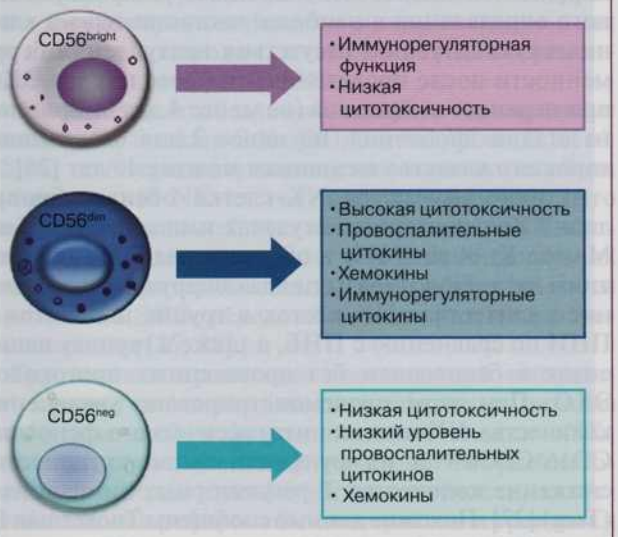
Некоторыми исследованиями продемонстрировано изменение показателей количества и функциональной активности pbNK-клеток в течение менструального цикла и при наступлении беременности. В работе Lee S. et al. (2010) обнаружено выраженное увеличение субпопуляции $CD3^-CD56^{dim}$NK-клеток крови в лютеиновую фазу цикла при отсутствии изменений количества $CD3^-CD56^{brigh}$NK-клеток [11]. Также отмечено снижение цитотоксической активности pbNK-клеток в лютеиновой фазе цикла и при физиологической беременности [12, 13], что, впрочем, не подтверждается другими авторами [14, 15].

Таким образом, субпопуляции pbNK-клеток различаются по экспрессии цитокиновых и хемокиновых рецепторов, регуляторной и цитотоксической функции.

NK-клетки эндометрия и децидуальной оболочки

Количество иммунокомпетентных клеток эндометрия может достигать 40% от общего числа стромальных клеток, при этом NK-клетки являются самой многочисленной популяцией лимфоцитов эндометрия. Эндометриальные NK-клетки (uterine NK cells, uNK-клетки) составляют минимум 30% от общего количества эндометриальных лимфоцитов, при этом в секреторную фазу менструального цикла их количество прогрессивно увеличивается и в случае наступления беременности на ранних сроках достигает 75% [16].

Рис. 1. Функции $CD56^+$ NK-клеток человека (модифицировано из [9])



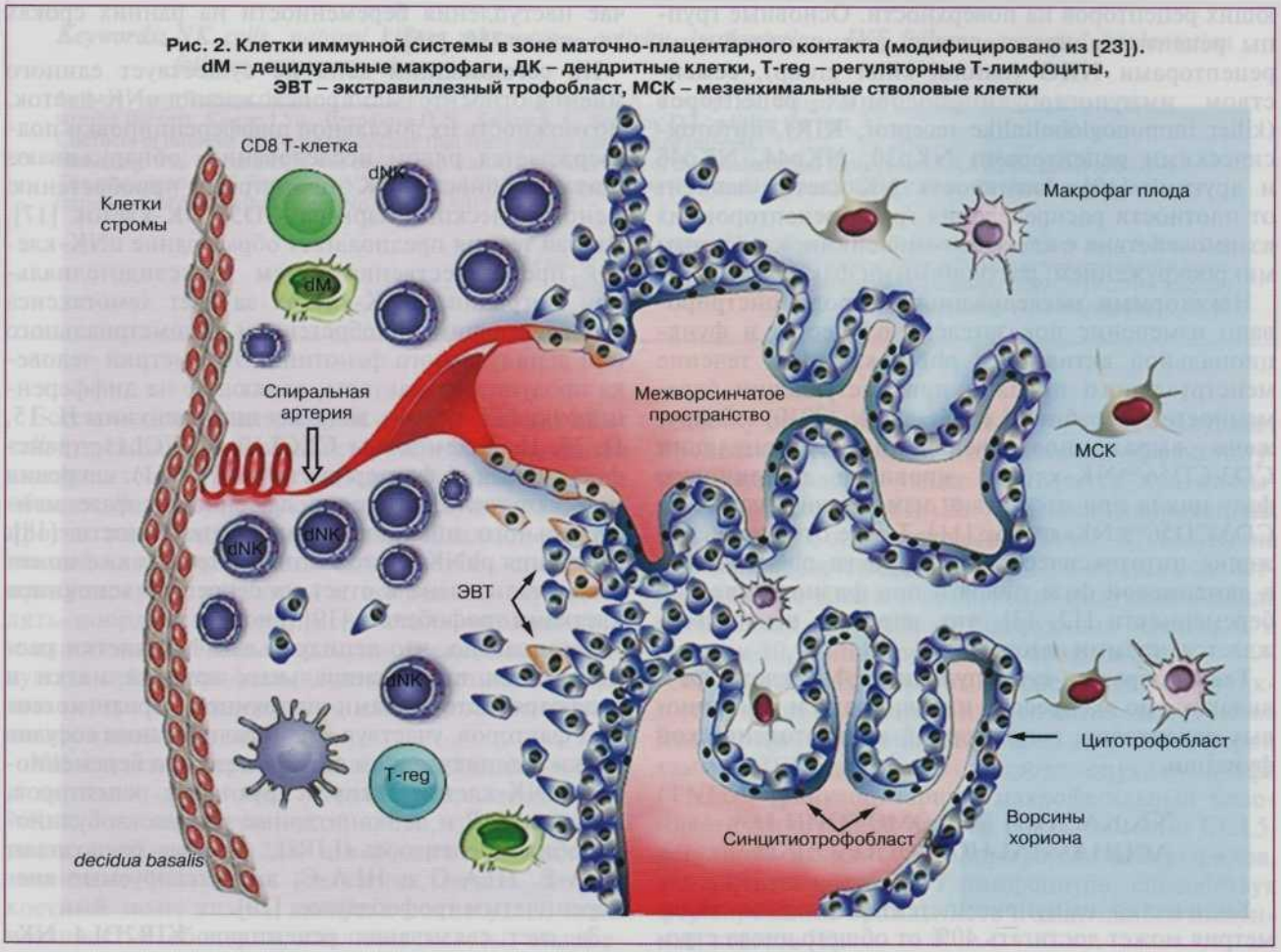
На сегодняшний день не существует единого мнения относительно происхождения uNK-клеток. Возможность их локальной дифференцировки подтверждается рядом исследований, обнаруживающих способность ГСК эндометрия к приобретению фенотипического маркера $CD56^+$NK-клеток [17]. Вторая теория предполагает образование uNK-клеток преимущественно путем трансэндотелиальной миграции pbNK-клеток за счет хемотаксиса с последующим приобретением эндометриального или децидуального фенотипа. Эндометрий человека продуцирует факторы, влияющие на дифференцировку NK-клеток, включая интерлейкины IL-15, IL-25, IL-7, хемокины CXCL10 и CXCL11, трансформирующий фактор роста β_1 (TGFβ1), секреция которых увеличивается в лютеиновой фазе менструального цикла и начале беременности [18]. Миграция pbNK-клеток в эндометрий также может быть реализована в ответ на секрецию хемокинов клетками трофобласта [19] (рис. 2).

Установлено, что децидуальные NK-клетки располагаются вдоль спиральных артерий матки и являются источниками цитокинов, проангиогенных факторов, участвуя в ремоделировании сосудов матки и децидуальном ангиогенезе при беременности. uNK-клетки экспрессируют ряд рецепторов, включая KIR и лейкоцитарные иммуноглобулиноподобные рецепторы (LIRs), которые распознают HLA-E, HLA-G и HLA-C, экспрессируемые ворсинчатым трофобластом [20].

За счет связывания рецепторов KIR2DL4 NK-клеток с молекулами локуса HLA-G, экспрессируемыми клетками трофобласта, происходит подавление цитотоксической активности NK-клеток. Связывание KIR2DL4 и HLA-G стимулирует секрецию NK-клетками IFNγ, индуцирующего экспрессию генов различных хемокинов, цитокинов и транскрипционных факторов клетками децидуальной ткани, что способствует построению сосудистой сети плаценты [21]. IFNγ также способствует подавлению иммунной реакции материнского организма в отношении полуаллогенного плода, стимулирует экспрессию и секрецию неклассических молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-G и HLA-E эндотелиальными клетками и клетками трофобласта [22], что способствует поддержанию состояния иммунологической толерантности в системе мать–плацента–плод.

Предложена двухволновая гипотеза накопления uNK-клеток в матке при беременности. Первая волна происходит в процессе децидуализации эндометрия и обусловлена локальной пролиферацией тканерезидентных uNK-клеток, при этом циркулирующие pbNK-клетки имеют минимальный вклад в растущий пул uNK-клеток на ранних сроках беременности. Во второй волне происходит рекрутирование pbNK-клеток в матку в ответ на инвазию трофобласта, процессы плацентации [24]. uNK-клетки продуцируют проангиогенные факторы, в том числе фактор роста эндотелия сосудов и плацентарный фактор роста, которые способст-

Рис. 2. Клетки иммунной системы в зоне маточно-плацентарного контакта (модифицировано из [23]). dM – децидуальные макрофаги, ДК – дендритные клетки, T-reg – регуляторные Т-лимфоциты, ЭВТ – экстравиллезный трофобласт, МСК – мезенхимальные стволовые клетки



вуют развитию и росту плаценты в *decidua basalis*. Исследования человеческих uNK-клеток показывают, что эти процессы могут быть обусловлены связыванием рецепторов NKp30 и NKp44 на uNK-клетках с лигандами вневорсинчатого трофобласта и материнских стромальных клеток.

Установлено воздействие половых стероидных гормонов, эстрогена и прогестерона, на иммунорегуляторную и ангиогенную функцию uNK-клеток [25]. *In vitro* под влиянием эстрогенов происходит усиление экспрессии галектина-1 uNK-клетками. Эстрогены увеличивают секрецию CCL2 uNK-клетками, что влияет на пролиферацию кровеносных сосудов эндометрия; в то время как прогестерон индуцирует экспрессию IFNγ. За счет опосредованного прогестероном воздействия на клетки микроокружения эндометрия (Т-лимфоциты, стромальные клетки эндометрия) происходит продукция транскрипционного фактора Hoxa-10, прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и цитокинов Th2 типа (IL-18), что в совокупности влияет на снижение цитотоксичности uNK-клеток.

Таким образом, uNK-клетки участвуют в регуляции инвазии бластоцисты и клеток трофобласта в стенку матки, контролируют ремоделирование спиральных артерий матки, поддержание плодово-материнской иммунологической толерантности.

Изменения количественно-качественных показателей NK-клеток обеих популяций ассоциированы с репродуктивно значимыми заболеваниями, в том числе с повторными неудачами имплантации (ПНИ) и привычным невынашиванием беременности (ПНБ).

NK-клетки при повторных неудачах имплантации

На сегодняшний день термин ПНИ (Recurrent implantation failure, RIF) не имеет унифицированного определения и наиболее часто описывает клиническую ситуацию отсутствия наступления беременности после проведения 2 и более циклов ЭКО при переносе эмбрионов (не менее 4 для эмбрионов на стадии дробления; не менее 2 для бластоцист) хорошего качества женщинам моложе 40 лет [26].

Активно изучаются NK-клетки обеих субпопуляций при повторных неудачах имплантации. Так, Marron K. et al. (2019) в образцах эндометрия середины лютеиновой фазы цикла обнаружили повышение количества uNK-клеток в группе пациентов с ПНИ по сравнению с ПНБ, а также в группах пациенток с бесплодием без проведенных протоколов ЭКО. При этом продемонстрировано увеличение количества NK-клеток цитотоксического фенотипа $CD16^{+}CD56^{dim}$ и их функциональной активности, снижение количества Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) [27]. Похожие данные сообщены Tuckerman E. et al. (2010), обнаружившими изменение пропорций

$CD56^{bright}CD16^{-}$ (уменьшение) и $CD56^{dim}CD16^{+}$ (увеличение) uNK-клеток при ПНИ [28].

Предприняты попытки оценки диапазонов нормальных значений количества uNK-клеток и отклонений от них. Так, Chen X. et al. (2017) относят количество uNK-клеток в «окно имплантации» от 1,2 до 4,5% от общего количества стромальных клеток к нормальному, более 4,5% – к высокому, менее 1,2% – к низкому. В большинстве случаев при ПНИ авторы отмечали значительно более высокий процент uNK-клеток, однако в исследовании продемонстрировано и снижение процента uNK-клеток в группах пациентов с ПНБ и ПНИ [29].

Результаты проведенных исследований pbNK-клеток при неудачах имплантации также неоднозначны. В ряде работ продемонстрировано значительное повышение количества pbNK-клеток, в других приводятся противоположные данные или не обнаруживается различий показателей.

Так, Sacks G. et al. (2012) обнаружили, что пациентки с ПНИ имеют значительное увеличение количества pbNK-клеток по сравнению с фертильными женщинами [30]. Подобные результаты получены в работе Santillan I. et al. (2015), продемонстрировавших, что количество и pbNK-клеток, и uNK-клеток повышается при повторных неудачах ЭКО. Уровни pbNK-клеток составили 13,4% у пациентов с ПНИ и 8,4% в группе фертильных пациенток [31].

Напротив, в работе Ho Y.K. et al. (2019) количество pbNK-клеток у пациентов с ПНИ, равное 10,6%, установлено как пограничное для прогнозирования исходов беременности в цикле ЭКО. Количество pbNK-клеток менее 10,6% ассоциировано со снижением показателей наступления имплантации и беременности по сравнению с количеством pbNK-клеток >10,6% [32].

Zhang H. et al. (2019) не обнаружили различий в количестве, фенотипе, цитотоксической активности и рецепторном профиле pbNK-клеток при ПНИ [33]. Аналогично, Kolanska K. et al. (2019) провели исследование в группах пациентов с ПНБ, ПНИ и группой фертильных пациенток с оценкой pbNK-клеток без учета фазы менструального цикла. Не обнаружено различий в относительном содержании и субпопуляциях клеток между исследуемыми группами и контролем, а также в исходах беременности (выкидыш/роды) [34].

Проведенные по данной тематике метаанализы Seshadri S., Sunkara S.K. (2014) и VonWoon E. et al. (2020) подтверждают повышение количества обеих субпопуляций NK-клеток, однако заключают, что необходимы дальнейшие исследования pbNK-клеток и uNK-клеток, прежде чем рекомендовать их в качестве критериев диагностики эффективности протоколов ЭКО, исходов беременности и назначения терапии [35, 36].

Трудности в сравнении исследований возникают в результате использования различных методов количественной и функциональной оценки uNK-клеток (проточная цитофлуометрия/иммуногистохимия), методов оценки цитотоксичности, отсутствия единых референсных интервалов и трактовки термина ПНИ в циклах ЭКО (2 и более, 3 и более неудачных циклов ЭКО; различное количество и качество перенесенных эмбрионов, день переноса), стандартизации групп.

Дальнейшие исследования могут позволить подробнее изучить роль обеих популяций NK-клеток в патогенезе неудач имплантаций, определить референсные показатели, оценить прогностическую роль данных клеток в эффективности циклов ЭКО, а также расширить возможные методы терапии.

NK-клетки при привычном невынашивании беременности

ПНБ неустановленной этиологии составляет до 50% случаев повторных выкидышей [26]. Большое количество исследований подтверждает роль иммунологического фактора, в частности, изменения в показателях периферических и эндометриальных NK-клеток, в генезе невынашивания беременности.

Изменение количества и цитотоксической активности NK-клеток может приводить к чрезмерному цитокиновому ответу Th1-типа, в частности, увеличению синтеза TNFα и IFNγ и снижению цитокинов Th-2-профиля, IL-4 и IL-10, обуславливая иммунологический дисбаланс, что создает неблагоприятную среду для имплантации и пролонгирования беременности [37]. Однако на сегодняшний день парадигма Th1/Th2-иммунного ответа, отражающая важность определенного соотношения провоспалительных и противовоспалительных факторов для индукции поддержания толерантности при беременности, сменяется на парадигму, включающую Т-регуляторные клетки (Th1/Th2/Th17/Treg). Т-регуляторным лимфоцитам (Treg) отводится важная роль в сохранении иммунотолерантности за счет супрессирующего действия на генерацию провоспалительных регуляторных клеточных типов, таких как Th1 и Th17 [38]. Treg также подавляют пролиферацию и активность NK-клеток, в том числе влияют на экспрессию активирующего рецептора NKG2D *in vitro*. В основе супрессорного действия Treg лежит способность к продукции TGFβ и IL-10 [39].

Баланс активирующих и ингибирующих сигналов от клеток трофобласта также может оказывать регуляторное воздействие на функциональную активность NK-клеток. Клетки трофобласта продуцируют TGFβ, что может являться одним из факторов, снижающих цитотоксичность NK-клеток и увеличивающих количество pbNK-клеток с регуляторным фенотипом [40]. Потенциальным механизмом нарушения имплантации также может являться нарушение взаимодействия HLA-G инвазирующего трофобласта и материнских иммуноглобулиноподобных рецепторов uNK-клеток, что приводит к повышению их цитотоксической активности. Важную роль играют обусловленный uNK-клетками ангиогенез и ремоделирование спиральных артерий эндометрия. При этом увеличение количества uNK-клеток может вызывать увеличение периимплантационного кровотока и раннее формирование плодово-материнского кровообращения, приводя к чрезмерному окислительному стрессу, повышая вероятность самопроизвольного выкидыша [41].

По данным ряда работ, при ПНБ увеличивается количество pbNK-клеток с цитотоксическим фенотипом с параллельным снижением иммунорегуляторного фенотипа $CD56^{bright}$pbNK-клеток, что приводит к цитокиновому дисбалансу. Так, в работе Azargoon A. et al. (2019) показано значительное увеличение цитотоксичности pbNK-клеток и содержания в них перфорина в середине лютеиновой фазы в группах ПНБ по сравнению с контрольной группой. При этом количественная разница pbNK-клеток не отмечена [42]. Аналогичные результаты получены Ghafourian M. et al. [43], которые сообщили, что процент активированных pbNK-клеток значительно повышается у пациентов с ПНБ и при ПНИ. Однако Baczkowski T. и Kurzawa R. не обнаружили подобных различий в данных подгруппах [44].

Повышенная цитотоксичность pbNK-клеток может сохраняться в течение нескольких месяцев после самопроизвольного выкидыша, что подтверждается данными обследования пациентов через 3–12 месяцев [45]. Также необходимо отметить разницу в pbNK- и uNK-клетках у пациентов с ПНБ в зависимости от наличия родов в анамнезе. Пациенты с ПНБ и отсутствием родов в анамнезе демонстрируют значительно более высокое количество NK-клеток по сравнению с пациентами с ПНБ, имевшими хотя бы 1 роды в анамнезе [46].

Дискуссионным является вопрос корреляции pbNK-клеток с uNK-клетками эндометрия при ПНБ и ПНИ. Некоторые исследователи продемонстрировали, что pbNK-клетки могут отражать изменения в локальной эндометриальной среде [47], другие данные результаты не подтвердили [48].

Все больше исследований подтверждают роль uNK-клеток в патогенезе ПНБ. Продемонстрированы более высокие концентрации uNK-клеток в сравнении с фертильным контролем [49]. Также отмечено значительное уменьшение субпопуляции $CD16^{-}CD56^{bright}$ uNK-клеток у пациенток с ПНБ по сравнению с фертильными женщинами. Продемонстрировано увеличение функциональной активности NK-клеток обеих популяций, увеличение количества цитотоксических uNK-клеток [49] и uNK-клеток с повышенной экспрессией рецепторов естественной цитотоксичности NKp46, NKp44 и NKp30 у женщин с идиопатическим ПНБ [50].

Согласно проведенному метаанализу, при ПНБ отмечается более высокое относительное и абсолютное содержание количество pbNK-клеток по сравнению с фертильными женщинами. Однако не выявлено существенных различий количества uNK-клеток в группе ПНБ [35].

На сегодняшний день несколько исследований предлагают критерии оценки количественных изменений NK-клеток. В работе Kuon R.J. et al. (2017) был проведен анализ концентрации uNK-клеток в группе пациентов с ПНБ и фертильными женщинами. Количество uNK-клеток: 0–40 uNK-клеток/мм^2 оценено как низкое, 40–300 – нормальное, более 300 – высокое, ассоциированное с высоким риском потери беременности [51]. В работе Tang et al. (2013) количество uNK-клеток более 5% от общего количества стромальных клеток определено как высокое [52].

Ebina Y. et al. (2017) изучали активность pbNK-клеток в середине лютеиновой фазы в группе пациенток с идиопатическим ПНБ и ПНБ с установленной этиологией, их влияние на наступление и исход беременности. Авторами продемонстрировано значительное повышение активности pbNK-клеток в группе с идиопатическим ПНБ. Уровень pbNK-клеток более 33% до беременности ассоциирован с повышением риска самопроизвольного выкидыша или наступления биохимической беременности в 3,4 раза [53]. Более ранние исследования предлагали пороговые значения активности NK-клеток, связанные с повышенным риском прерывания беременности: более 34,3% в работе Lee S.K. et al. [54] и более 18% в исследовании Beer A.E. et al. [55].

Таким образом, современная доказательная база имеет достаточно сведений для подтверждения роли NK-клеток при ПНБ, однако данные носят противоречивый характер. В основном это связано с гетерогенностью изучаемых популяций, различиями в самом определении патологии (согласно одним авторам, ПНБ – последовательная потеря 3 и более беременностей до 24 недель, другим – 2 потери до 20 недель), методах исследований, интерпретации результатов.

Заключение

Баланс звеньев локального и системного иммунного ответа имеет фундаментальное значение для наступления и успешной пролонгации беременности. Исследования последних лет подтверждают роль как периферических, так и эндометриальных NK-клеток в репродуктивном здоровье женщины.

NK-клетки крови обладают высокой цитотоксической активностью, а также выполняют иммунорегуляторную функцию, поддерживая иммунологический гомеостаз. Согласно некоторым исследованиям, изменяясь в количестве, фенотипе и функциональной активности в течение менструального цикла, NK-клетки крови могут пополнять пул NK-клеток матки путем трансэндотелиальной миграции с последующим приобретением эндометриального и децидуального фенотипа. В некоторых работах продемонстрирована корреляция между показателями pbNK-клеток и uNK-клеток, в связи с чем существует предположение, что pbNK-клетки могут отражать изменения в локальной эндометриальной среде.

Эндометриальные NK-клетки участвуют в процессах децидуализации, регуляции инвазии бластоцисты и клеток трофобласта в стенку матки, контроле ремоделирования спиральных артерий матки, поддержании плодово-материнской иммунологической толерантности, выполняя иммунорегуляторную и ангиогенную функции.

Продемонстрированное многочисленными исследованиями изменение количественно-качественных показателей pbNK-клеток и uNK-клеток у пациенток с ПНИ и ПНБ подтверждает гипотезу о причинно-следственной связи данных заболева-

ний и функции NK-клеток. Однако полученные данные противоречивы. С одной стороны, обнаруженное увеличение количества и/или функциональной активности pbNK-клеток и uNK-клеток, а также изменение пропорций их субпопуляций при репродуктивных неудачах может быть связано с патологией инвазии трофобласта, цитокиновым дисбалансом, увеличением периимплантационного кровотока, ранним формированием плодово-материнского кровообращения, окислительным стрессом. С другой стороны, имеются данные о снижении количества и цитотоксической активности как pbNK-клеток, так и uNK-клеток при ПНБ и неудачах ЭКО, что также может быть связано с дефектами плацентации, приводящими к прерыванию беременности или развитию ее осложнений.

Таким образом, NK-клетки могут рассматриваться как важный иммунологический параметр при ПНБ и ПНИ, однако необходимо дальнейшие изучение роли и механизмов их действия. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения или опровержения прогностической ценности NK-клеток крови в качестве маркеров наступления беременности в циклах ЭКО и при ПНБ, ее пролонгирования, исходов, а также критериев назначения и эффективности иммунотропной терапии.

Литература/References

1. *Seillet C., Belz G.T., Huntington N.D.* Development, homeostasis, and heterogeneity of NK Cells and ILC1. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2016; 395: 37-61. https://dx.doi.org/10.1007/82_2015_474.
2. *Zhou J., Tian Z., Peng H.* Tissue-resident NK cells and other innate lymphoid cells. Adv. Immunol. 2020; 145: 37-53. https://dx.doi.org/10.1016/bs.ai.2019.11.002.
3. *Geiger T.L., Sun J.C.* Development and maturation of natural killer cells. Curr. Opin. Immunol. 2016; 39: 82-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2016.01.007.
4. *Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И.* Основные свойства и функции NK-клеток человека. Иммунология. 2012; 33(4): 220-4. [Abakushina E.V., Kuzmina E.G., Kovalenko E.I. The main characteristics of human natural killer cells. Immunology. 2012; 33(4): 220-4. (in Russian)].
5. *Михайлова В.А., Овчинникова О.М., Онохина Я.С., Чугунова А.А., Зайнулина М.С., Сельков С.А., Соколов Д.И.* Функциональная активность NK-клеток периферической крови при гестозе. Иммунология. 2014; 35(1): 4-8. [Mikhaylova V.A., Ovchinnikova O.M., Onohina Y.S., Chugunova A.A., Zainulina M.S., Selkov S.A., Sokolov D.I. Functional activity of peripheral blood NK-cells at preeclampsia. Immunology. 2014; 35(1): 4-8. (in Russian)].
6. *Lam V.C., Lanier L.L.* NK cells in host responses to viral infections. Curr. Opin. Immunol. 2017; 44: 43-51. https://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2016.11.003.
7. *Angelo L.S., Banerjee P.P., Monaco-Shawver L., Rosen J.B., Makedonas G., Forbes L.R.* et al. Practical NK cell phenotyping and variability in healthy adults. Immunol. Res. 2015; 62(3): 341-56. https://dx.doi.org/10.1007/s12026-015-8664-y.
8. *Hudspeth K., Donadon M., Cimino M., Pontarini E., Tentorio P., Preti M.* et al. Human liver-resident CD56bright/CD16neg NK cells are retained within hepatic sinusoids via the engagement of CCR5 and CXCR6 pathways. J. Autoimmun. 2016; 66: 40-50. https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.011.
9. *Marcenaro E., Carlomagno S., Pesce S., Della Chiesa M., Parolini S., Moretta A., Sivori S.* NK cells and their receptors during viral infections. Immunotherapy. 2011; 3(9): 1075-86. https://dx.doi.org/10.2217/imt.11.99.
10. *Михайлова В.А., Белякова К.Л., Сельков С.А., Соколов Д.И.* Особенности дифференцировки NK-клеток: CD56dim и CD56bright NK-клетки во время и вне беременности. Медицинская иммунология. 2017; 19(1): 19-26. [Mikhailova V.A., Belyakova K.L., Selkov S.A., Sokolov D.I. Peculiarities of NK cells differentiation: CD56dim and CD56bright NK cells at pregnancy and in non-pregnant state. Medical Immunology (Russia). 2017; 19(1): 19-26. (in Russin)]. https://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-19-26.
11. *Lee S., Kim J., Jang B., Hur S., Jung U., Kil K.* et al. Fluctuation of peripheral blood T, B, and NK cells during a menstrual cycle of normal healthy women. J. Immunol. 2010; 185(1): 756-62. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0904192.
12. *Souza S., Castro F., Mendonça H., Palma P.V., Morais F.R., Ferriani R.A., Voltarelli J.C.* Influence of menstrual cycle on NK activity. J. Reprod. Immunol. 2001; 50(2): 151-9. https://dx.doi.org/10.1016/s0165-0378(00)00091-7.
13. *Gregory C., Lee H., Scott I., Golding P.* Phenotypic heterogeneity and recycling capacity of natural killer cells in normal human pregnancy. J. Reprod. Immunol. 1987; 11(2): 135-45. https://dx.doi.org/10.1016/0165-0378(87)90017-9.
14. *Yovel G., Shakhar K., Ben-Eliyahu S.* The effects of sex, menstrual cycle, and oral contraceptives on the number and activity of natural killer cells. Gynecol. Oncol. 2001; 81(2): 254-62. https://dx.doi.org/10.1006/gyno.2001.6153.
15. *Northern A.L.D., Rutter S.M., Peterson C.M.* Cyclic changes in the concentrations of peripheral blood immune cells during the normal menstrual cycle. Exp. Biol. Med. 1994; 207(1): 81-8. https://dx.doi.org/ 10.3181/00379727-207-43795.
16. *Fu B., Wei H.* Decidual natural killer cells and the immune microenvironment at the maternal-fetal interface. Sci. China Life Sci. 2016; 59(12): 1224-31. https://dx.doi.org/10.1007/s11427-016-0337-1.
17. *Sojka D.K., Yang L., Plougastel-Douglas B., Higuchi D.A., Croy B.A., Yokoyama W.M.* Cutting edge: local proliferation of uterine tissue-resident NK cells during decidualization in mice. J. Immunol. 2018; 201(9): 2551-6. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1800651.
18. *Lockwood C.J., Huang S.J., Chen C.P., Huang Y., Xu J., Faramarzi S.* et al. Decidual cell regulation of natural killer cell–recruiting chemokines. Am. J. Pathol. 2013; 183(3): 841-56. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.05.029.
19. *Cerdeira A.S., Rajakumar A., Royle C.M., Lo A., Husain Z., Thadhani R.I.* et al. Conversion of peripheral blood NK cells to a decidual NK-like phenotype by a cocktail of defined factors. J. Immunol. 2013; 190(8): 3939-48. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1202582.
20. *Chazara O., Xiong S., Moffett A.* Maternal KIR and fetal HLA-C: a fine balance. J. Leukoc. Biol. 2011; 90(4): 703-16. https://dx.doi.org/10.1189/jlb.0511227.
21. *Apps R., Sharkey A., Gardner L., Male V., Kennedy P., Masters L.* et al. Ex vivo functional responses to HLA-G differ between blood and decidual NK cells. Mol. Hum. Reprod. 2011; 17(9): 577-86. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gar022.
22. *Coupel S., Moreau A., Hamidou M., Horejsi V., Soulillou J.P., Charreau B.* Expression and release of soluble HLA-E is an immunoregulatory feature of endothelial cell activation. Blood. 2007; 109(7): 2806-14. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-06-030213.
23. *Jabrane-Ferrat N.* Features of human decidual NK cells in healthy pregnancy and during viral infection. Front. Immunol. 2019; 10: 1397. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01397.
24. *Sojka D.K., Yang L., Yokoyama W.M.* Uterine natural killer cells: To protect and to nurture. Birth Defects Res. 2018; 110(20): 1531-8. https://dx.doi.org/10.1002/bdr2.1419.
25. *Gong H., Chen Y., Xu J., Xie X., Yu D., Yang B., Kuang H.* The regulation of ovary and conceptus on the uterine natural killer cells during early pregnancy. Reprod. Biol. Endocrinol. 2017; 15(1): 73. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-017-0290-1
26. *Mekinian A., Cohen J., Alijotas-Reig J., Carbillon L.., Nicaise-Roland P., Kayem G.* et al. Unexplained recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: is there a place for immunomodulation? Am. J. Reprod. Immunol. 2016; 76(1): 8-28. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12493.
27. *Marron K., Walsh D., Harrity C.* Detailed endometrial immune assessment of both normal and adverse reproductive outcome populations. J. Assist. Reprod. Genet. 2018; 36(2): 199-210. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-018-1300-8.
28. *Tuckerman E., Mariee N., Prakash A., Li T.C., Laird S.* Uterine natural killer cells in peri-implantation endometrium from women with repeated implantation failure after IVF. J. Reprod. Immunol. 2010; 87(1-2): 60-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2010.07.001.

29. *Chen X., Mariee N., Jiang L., Liu Y., Wang C.C., Li T.C., Laird S.* Measurement of uterine natural killer cell percentage in the periimplantation endometrium from fertile women and women with recurrent reproductive failure: establishment of a reference range. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 217(6): 680. e1-680. e6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.09.010.
30. *Sacks G., Yang Y., Smith S., Chapman M.* Detailed analysis of peripheral blood natural killer cells in women with repeated IVF failure. J. Reprod. Immunol. 2012; 94(1): 24. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2012.03.280.
31. *Santillán I., Lozano I., Illán J., Verdú V., Coca S., Bajo-Arenas J.M., Martinez F.* Where and when should natural killer cells be tested in women with repeated implantation failure? J. Reprod. Immunol. 2015; 108: 142-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2014.12.
32. *Ho Y.K., Chen H.H., Huang C.C., Lee C.I., Lin P.Y., Lee M.S., Lee T.H.* Peripheral CD56 CD16 NK cell populations in the early follicular phase are associated with successful clinical outcomes of intravenous immunoglobulin treatment in women with repeated implantation failure. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020 Jan 21; 10:937. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00937.
33. *Zhang H., Huang C., Chen X., Li L., Liu S., Li Y.* et al. The number and cytotoxicity and the expression of cytotoxicity-related molecules in peripheral natural killer (NK) cells do not predict the repeated implantation failure (RIF) for the in vitro fertilization patients. Genes Dis. 2020; 7(2): 283-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.gendis.2019.03.005.
34. *Kolanska K., Suner L., Cohen J., Ben Kraiem Y., Placais L., Fain O.* et al. Proportion of cytotoxic peripheral blood natural killer cells and T-Cell large granular lymphocytes in recurrent miscarriage and repeated implantation failure: case–control study and meta-analysis. Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2019; 67(4): 225-36. https://dx.doi.org/10.1007/s00005-019-00546-5.
35. *Seshadri S., Sunkara S.K.* Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2014; 20(3): 429-38. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmt056.
36. *Woon E.V., Day A., Bracewell-Milnes T., Male V., Johnson M.* Immunotherapy to improve pregnancy outcome in women with abnormal natural killer cell levels/activity and recurrent miscarriage or implantation failure: A systematic review and meta-analysis. J. Reprod. Immunol. 2020; 142: 103189. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2020.103189.
37. *Fukui A., Kwak-Kim J., Ntrivalas E., Gilman-Sachs A., Lee S.-K., Beaman K.* Intracellular cytokine expression of peripheral blood natural killer cell subsets in women with recurrent spontaneous abortions and implantation failures. Fertil. Steril. 2008; 89(1): 157-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.02.012.
38. *Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M.* Th1/Th2/Th17 and regulatory T-Cell paradigm in pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol. 2010; 63(6): 601-10. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x.
39. *Соколов Д.И., Селькov С.А.* Децидуальные макрофаги: роль в иммунологическом диалоге матери и плода. Иммунология. 2014; 35(2): 113-7. [Sokolov D.I., Selkov S.A. Decidual macrophages: the role in immunologic dialogue of mother and the fetus. Immunology. 2014; 35(2): 113-7. (in Russian)].
40. *Mikhailova V.A., Kudryavtsev I.V., Serebryakova M.K., Milyutina Y.P., Demidova E.S., Panina A.N., Bazhenov D.O., Belikova M.E., Selkov S.A., Sokolov D.I.* Trophoblast cell influence on peripheral blood natural killer cell proliferation and phenotype in non-pregnant women and women in early pregnancy. Immunobiology. 2020; 225(3): 151910. https://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151910.
41. *Quenby S., Nik H., Innes B., Lash G., Turner M., Drury J., Bulmer J.* Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure. Hum. Reprod. 2009; 24(1): 45-54. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/den348.
42. *Azargoon A., Mirrasouli Y., Barough M.S., Barati M., Kokhaei P.* The state of peripheral blood natural killer cells and cytotoxicity in women with recurrent pregnancy loss and unexplained infertility. Int. J. Fertil. Steril. 2019; 13(1): 12-7. https://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2019.5503.
43. *Ghafourian M., Karami N., Khodadadi A., Nikbakhat R.* Increase of CD69, CD161 and CD94 on NK cells in women with recurrent spontaneous abortion and in vitro fertilization failure. Iran. J. Immunol. 2014; 11(2): 84-96.
44. *Baczkowski T., Kurzawa R.* Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes on the day of embryo transfer in women undergoing in vitro fertilization. Folia Histochem. Cytobiol. 2007; 45(Suppl. 1): S73-7.
45. *Lissauer D.M., Piper K.P., Moss P.A.H., Kilby M.D.* Fetal microchimerism: the cellular and immunological legacy of pregnancy. Expert Rev. Mol. Med. 2009; 11: e33. https://dx.doi.org/10.1017/S1462399409001264.
46. *Toth B., Vomstein K., Togawa R., Böttcher B., Hudalla H., Strowitzki T., Daniel V., Kuon R.J.* The impact of previous live births on peripheral and uterine natural killer cells in patients with recurrent miscarriage. Reprod. Biol. Endocrinol. 2019; 17(1): 72. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-019-0514-7.
47. *Ali S.B., Jeelall Y., Pennell C.E., Hart R., Mclean-Tooke A., Lucas M.* The role of immunological testing and intervention in reproductive medicine: A fertile collaboration? Am. J. Reprod. Immunol. 2018; 79(3). https://dx.doi.org/10.1111/aji.12784.
48. *Junovich G., Azpiroz A., Incera E., Ferrer C., Pasqualini A., Gutierrez G.* Endometrial CD16 and CD16−NK cell count in fertility and unexplained infertility. Am. J. Reprod. Immunol. 2013; 70(3): 182-9. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12132.
49. *Giuliani E., Parkin K.L., Lessey B.A., Young S.L., Fazleabas A.T.* Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. Am. J. Reprod. Immunol. 2014; 72(3): 262-9. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12259.
50. *Fuchinoue K., Fukui A., Chiba H., Kamoi M., Funamizu A., Taima A.* et al. Expression of retinoid-related orphan receptor (ROR)γt on NK22 cells in the peripheral blood and uterine endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss and unexplained infertility. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2016; 42(11): 1541-52. https://dx.doi.org/10.1111/jog.13075.
51. *Kuon R.-J., Weber M., Heger J., Santillán I., Vomstein K., Bär C.* et al. Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage. Am. J. Reprod. Immunol. 2017; 78(4). https://dx.doi.org/10.1111/aji.12721.
52. *Tang A.-W., Alfirevic Z., Turner M.A., Drury J.A., Small R., Quenby S.* A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. Hum. Reprod. 2013; 28(7): 1743-52. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det117.
53. *Ebina Y., Nishino Y., Deguchi M., Maesawa Y., Nakashima Y., Yamada H.* Natural killer cell activity in women with recurrent miscarriage: Etiology and pregnancy outcome. J. Reprod. Immunol. 2017; 120: 42-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2017.04.005.
54. *Lee S.K., Na B.J., Kim J.Y., Hur S.E., Lee M., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J.* Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. Am. J. Reprod. Immunol. 2013; 70(5): 398-411. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12137.
55. *Beer A.E., Kwak J.Y., Ruiz J.E.* Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles. Am. J. Reprod. Immunol. 1996; 35(4): 376-82. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.1996.tb00497.x.

Поступила 21.12.2020
Принята в печать 12.01.2021
Received 21.12.2020
Accepted 12.01.2021

Сведения об авторах:
Загайнова Валерия Алексеевна, аспирант, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», отделение вспомогательных репродуктивных технологий. Тел.: +7(999)515-50-10. E-mail: zagaynovav.al.52@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6971-7024. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Коган Игорь Юрьевич, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Тел.: +7(812)328-98-33. E-mail: ikogan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7351-6900. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
Беспалова Олеся Николаевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Тел.: +7(911)995-00-96. E-mail: shiggerra@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6542-5953. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская Линия, д. 3.
Сельков Сергей Алексеевич, заслуженный деятель науки РФ, профессор, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Тел.: +7(812)328-98-50. E-mail: selkovsa@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1560-7529. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
Соколов Дмитрий Игоревич, д.б.н., заведующий лабораторией межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Тел.: +7(812)328-98-50. E-mail: falcojugger@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5749-2531. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Authors' information:
Valeriya A. Zagaynova, Postgraduate student of the Department of Assisted Reproductive Technologies, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: zagaynovav.al.52@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6971-7024. 199034, Mendeleevskaya line, 3, St. Petersburg, Russia.
Igor Yu. Kogan, Corresponding Member of RAS, MD, PhD, DSci (Medicine), Director of the D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg State University. E-mail: ovrt@ott.ru. ORCID: 0000-0002-7351-6900. 199034, Mendeleevskaya line, 3, St. Petersburg, Russia; 199034, Universitetskaya emb., 7, St. Petersburg, Russia.
Olesya N. Bespalova, MD, PhD, DSci (Medicine), Deputy Director, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: shiggerra@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6542-5953. 199034, Mendeleevskaya line, 3, St. Petersburg, Russia.
Sergey A. Selkov, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Head of the Department of Immunology and Intercellular Interactions, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: selkovsa@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1560-7529. 199034, Mendeleevskaya line, 3, St. Petersburg, Russia.
Dmitry I. Sokolov, DSci (Bio), Head of the Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: falcojugger@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5749-2531. 199034, Mendeleevskaya line, 3, St. Petersburg, Russia.

©Коллектив авторов, 2021

К.Ю. КРЫЛОВ[2], Н.Н. РУХЛЯДА[1], Е.И. БИРЮКОВА[2], Л.Ш. ЦЕЧОЕВА[2], С.В. ВИННИКОВА[1]

АППАРАТНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ АДЕНОМИОЗА И РЕПРОДУКТИВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ, СВЯЗАННОГО С АДЕНОМИОЗОМ БЕСПЛОДИЯ

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[2]ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Представленный обзор включает в себя анализ клинических исследований, оценивающих влияние аденомиоза на репродуктивную функцию, а также обзор исследований взаимосвязи вариантов хирургического лечения аденомиоза и репродуктивных исходов. Исследования популяций женщин после экстракорпорального оплодотворения и/или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ) и после хирургического лечения глубокого аденомиоза показали, что аденомиоз в обоих случаях оказывает негативное влияние на репродуктивный исход, хотя в данных популяциях есть и существенные отличия. В литературе сравнительно мало данных о степени влияния глубины поражения на реализацию репродуктивной функции, однако между ними выявлена достоверная корреляция. Положительный эффект лечения агонистами гонадотропин-рилизинг гормона с последующим хирургическим лечением аденомиоза также описан в нескольких литературных источниках, однако контролируемых исследований на эту тему не проводилось. Многие исследования не отвечают критериям достоверности в связи отсутствием четких критериев включения и исключения из исследования. Выбор оптимальных вариантов лечения аденомиоза на основе фактических данных затруднен из-за отсутствия значимых доказательств взаимосвязи между фертильностью и степенью аденомиоза. Однако известно, что аденомиоз может настолько сильно снизить вероятность успешной имплантации, что будет обоснованно рекомендовать хирургические или другие варианты лечения. При этом необходимо оценить возможный положительный эффект имеющихся в арсенале врача вариантов лечения. Таким образом, решающее значение для успешной реализации репродуктивной функции у пациенток с подозрением или с установленным диагнозом аденомиоз в сочетании с привычным невынашиванием беременности, отказывающихся от использования вспомогательных репродуктивных технологий, может иметь своевременное направление в специализированные по лечению аденомиоза медицинские учреждения.

***Заключение.** В данном обзоре проанализирована связь между бесплодием и аденомиозом, а также рассмотрены исследования репродуктивных исходов при разных вариантах хирургического лечения аденомиоза у пациентов с бесплодием.*

***Ключевые слова:** аденомиоз, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, беременность, репродуктивный исход, хирургическое лечение.*

Вклад авторов. Крылов К.Ю.: сбор информации, анализ литературы, формирование графиков и диаграмм, согласно данным авторов, которые включены в обзор; Рухляда Н.Н.: формирование обзора, анализ иностранной литературы; Бирюкова Е.И.: анализ иностранной литературы, помощь в формировании обзора; Цечоева Л.Ш.: анализ иностранной литературы, помощь в сборе информации; Винникова С.И.: помощь в оформлении статьи, согласно требованиям журнала, редактирование.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Специального финансирования работы какими-либо учреждениями или лицами не было.

Для цитирования: Крылов К.Ю., Рухляда Н.Н., Бирюкова Е.И., Цечоева Л.Ш., Винникова С.В. Аппаратная визуализация аденомиоза и репродуктивные результаты хирургического лечения связанного с аденомиозом бесплодия. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 28-36
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.28-36

©A group of authors, 2021

K.YU. KRYLOV[2], N.N. RUKHLYADA[1], E.I. BIRYUKOVA[2], L.SH. TSECHOEVA[2], S.V. VINNIKOVA[1]

HARDWARE VISUALIZATION OF ADENOMYOSIS AND THE REPRODUCTIVE OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT FOR ADENOMYOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

[1]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
[2]I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergence Care, Saint Petersburg, Russia

The presented review includes an analysis of clinical trials evaluating the impact of adenomyosis on reproductive function, as well as a review of studies on the relationship between surgical treatment options for adenomyosis and reproductive outcomes. Studies of female populations after in vitro fertilization and/or intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) and after surgical treatment for deep adenomyosis have shown that adenomyosis has a negative impact on a reproductive outcome in both cases, although there are substantial differences in these populations. The literature contains relatively little data on the degree of influence of the extent of the lesion on reproductive function; however, a significant correlation has been found between them. The positive impact of treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists, followed by surgery for adenomyosis, is also described in several sources of literature; however, no controlled trials have been conducted on this topic. Many studies do not meet the significance tests due to the lack of clear inclusion and exclusion criteria in the trial. It is difficult to choose optimal treatment options for adenomyosis based on actual data because there is no significant evidence for the relationship between fertility and the degree of adenomyosis. However, it is known that adenomyosis can reduce the chance of successful implantation so much that it will be reasonable to recommend surgical or other medical options. At the same time, it is necessary to evaluate the possible positive impact of the medical options available in the physician's arsenal. Thus, timely referral to specialized healthcare facilities for the treatment of adenomyosis may be crucial for the successful implementation of reproductive function in patients with suspected or diagnosed adenomyosis concurrent with recurrent miscarriage, who refuse to use assisted reproductive technologies.
***Conclusion.** This review analyzes the relationship between infertility and adenomyosis and considers studies of reproductive outcomes after different surgical treatment options for adenomyosis in infertile patients.*

***Keywords:** adenomyosis, infertility, assisted reproductive technologies, pregnancy, reproductive outcome, surgical treatment.*

Authors' contributions. Krylov K.Yu.: information collection; literature analysis; formation of graphs and diagrams according to the authors' data, which are included in the review; Rukhlyada N.N.: formation of a review; analysis of foreign literature; Biryukova E.I., Tsechoeva L.Sh.: analysis of foreign literature; assistance in forming a review; Vinnikova S.V.: assistance in designing the article according to the journal guidelines; editing.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.
Financing. There was no special investigation funding by any institutions or individuals.

For citation: Krylov K.Yu., Rukhlyada N.N., Biryukova E.I., Tsechoeva L.Sh., Vinnikova S.V. Hardware visualization of adenomyosis and the reproductive outcomes of surgical treatment for adenomyosis-associated infertility. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 28-36 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.28-36

Аденомиоз рассматривается, как заболевание матки, характеризующееся наличием гетеротопических желез и/или стромы эндометрия в миометрии. Миграция клеток эндометрия в миометрий сопровождается мышечной гипертрофией различной степени выраженности. Аденомиоз следует определять, как двухкомпонентное заболевание, включающее эктопию желез и стромы эндометрия, а также второй элемент в виде мышечных изменений (гипертрофии, гиперплазии и фиброза).

Диагноз аденомиоза верифицируется на основании гистологического исследования. Повышенное разрешение трансвагинального ультразвукового исследования (TVS), 3D-ультрасонографии (3D-TVS) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет диагностировать аденомиоз по характерной визуальной картине и четко дифференцировать соединительную зону эндомиометрия. Внутренний миометрий, прилегающий к эндометрию, или соединительная зона (JZ), обычно отображается как тонкая гипоэхогенная полоска с помощью TVS и полосы слабого сигнала, прилегающей к эндометрию, с помощью МРТ.

Аденомиоз чаще всего клинически диагностируется у женщин в возрастной группе от 40 до 50 лет. Диагностика базируется на наличии классических симптомов аденомиоза – дисменореи и менорргии. Классическая форма аденомиоза описана без учета возможного сопутствующего наружного эндометриоза. Однако недавние исследования показали, что аденомиоз может сосуществовать с эндометриозом у молодых женщин, что указывает на их общий патогенез [1]. Есть предположение, что аденомиоз может обусловливать неудачную имплантацию у молодых женщин с эндометриозом [2]. Бесплодие является менее частой жалобой при классической

форме аденомиоза, однако поскольку все больше женщин откладывают беременность до 30–40 лет, проблема бесплодия при аденомиозе становится все более актуальной.

Мы провели поиск в PubMed по ключевым словам: аденомиоз или аденомиома; соединительная зона и бесплодие или вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), ЭКО, беременность или репродуктивный исход, аденомиоз и лечение (хирургия, лечение, гонадолиберин, гонадотропин-рилизинг-гормон). Всего было просмотрено 726 рефератов и статей по этой теме. Были найдены, прочитаны и оценены дополнительные ссылки, в результате чего было зафиксировано еще 277 статей. Проведен системный анализ данных по аденомиозу и его хирургическому лечению. Данные о репродуктивных исходах и аденомиозе были отображены в виде графиков и простого объединенного анализа (фиксированная модель). Никакого анализа чувствительности, регрессии или анализа качества исследований не проводилось, поскольку метаанализ, включающий большинство исследований, уже был проведен [3].

Визуализационная диагностика аденомиоза

Исследования аденомиоза и фертильности основаны на диагностике с помощью изображений без гистологической проверки. Большие различия в интерпретации и использовании критериев изображения являются большим препятствием в этих исследованиях. Выявлено, что один диагностический ультразвуковой критерий присутствовал у 21% женщин, три критерия – у 14% женщин [4]. У женщин, по крайней мере, с четырьмя сонографическими критериями аденомиоза (8,4% женщин) наблюдалась связь между количеством сонографических критериев и выраженностью меноррагии [5]. Эти данные указывают на наличие большого количества неспецифических изменений эхокартины миометрия, которые не являются аденомиозом, что подчеркивает важность разработки строгих критериев для диагностики изображений.

Особенности изображения аденомиза обусловлены наличием гетеротопической ткани эндометрия и сопутствующую гипертрофию миометрия. Характеристики TVS, 3D-TVS и МРТ аденомиоза [6] приведены в таблице. Признаки эктопического эндометрия очень специфичны, тогда как признаки мышечных изменений менее специфичны как при TVS, так и по МРТ [7]. Изменения в JZ можно визуализировать с помощью МРТ или 3D-TVS, при этом толщина и неравномерность JZ являются признаками аденомиоза. В одном из исследований было показано, что эффективность 3D-TVS в диагностике аденомиоза несколько выше, чем 2D-TVS [8].

Значение различных признаков при установлении диагноза остается до конца неясным, но для визуальной диагностики аденомиза требуется наличие более одного критерия, а часто и три критерия, при этом в матке всегда следует искать четкие признаки гетеротопического эндометрия [9].

Исследования с последующим гистологическим исследованием препаратов удаленной матки показали, что наличие аденомиоза особенно вероятно, когда толщина JZ составляет не менее 12 мм на МР-изображениях, но другие исследования определяют максимальную толщину 10 мм (JZ макс.) в качестве порогового значения. [10].

В обзоре Champaneria et al., которые включали только исследования высокого качества с гистологическим подтверждением, общие чувствительность и специфичность методов визуализационной диагностики (УЗИ и МРТ) составили: для УЗИ – 72% (65–79%) и 81% (77–85%), для МРТ – 77% (67–85%) и 89% (84–92%), соответственно [11]. Таким образом, наибольшая чувствительность и специфичность отмечались у женщин с выраженной симптоматикой, которым была выполнена гистерэктомия, что логично.

Однако использование только УЗИ и МРТ для диагностики аденомиоза у женщин с бесплодием имеет явные ограничения, поскольку в популяции женщин с бесплодием более выражена доля женщин с минимальными клиническими проявлениями аденомиоза.

Соединительная зона (JZ)

Изменение гладких мышц в JZ может предшествовать аденомиозу. Эти изменения можно рассматривать как стадию 0 аденомиоза с микротравмами на границе эндометрия, которые могут в дальнейшем перерасти в аденомиоз. Изменение гладкой мускулатуры в JZ уже может рассматриваться как заболе-

Таблица. Критерии ультразвуковой и магнитно-резонансной диагностики аденомиоза

Параметр	Трансвагинальное УЗИ (TVS)	Магнитно-резонансная томография (МРТ)
Эктопический эндометрий	Кисты миометрия, анэхогенные локуны, субэндометриальные линейные борозды; нечеткие соединения эндо- и миометрия; гиперэхогенные пятна	Гиперинтенсивные кистозные области (изображения T2W); неровные контуры эндометрия; геморрагическое содержимое проявляется в виде пятен с высокой интенсивностью сигнала (изображения T1W)
Мышечная гипертрофия	Васкуляризация очага поражения; увеличенный или асимметричный миометрий; неоднородный миометрий; веерообразное эхо-затенение миометрия (TVS)	
Соединительная зона	Максимальная толщина соединительной зоны > 12 мм; неровная соединительная зона (разница между максимальной и минимальной толщиной)*	Максимальная толщина соединительной зоны > 12 мм; неровная соединительная зона (разница между максимальной и минимальной толщиной)

* – могут быть выявлены только при 3D-TVS.

вание, а именно разрушение единицы эндометрий-субэндометрия и миометрия [12]. Gordts предположил, что изменения в соединении с максимальной толщиной JZ ⩾8 и <12 мм классифицируются, как гиперплазия или то, что можно назвать «стадией 0» заболевания [13].

Мышечные изменения и морфология при аденомиозе широко варьируется от небольшого локализованного расширения JZ до массивной гиперплазии и фиброза миометрия, которые, вероятнее всего, изменяют нормальные пластичность и тонус матки, а также деформируют контур полости эндометрия. Влияние на перистальтику маточных труб, сокращение матки и фертильность может различаться в соответствии с вариациями морфологических изменений, но нет единого мнения о системе классификации в отношении степени заболевания на основе визуальной картины при УЗИ и МРТ. Так, при трехмерном исследовании толщины соединительной зоны у 82 женщин фертильного возраста через 6–12 месяцев после первых родов признаков аденомиоза не было, но у 12% из них была зафиксирована толщины JZ 8,0–12,0 мм [14].

Прицельно следует выявлять признаки аденомиоза и особенно его минимальные проявления в виде изменений соединительной зоны у женщин с первичным и вторичным бесплодием неясного генеза, невынашиванием беременности и отказом от повторного использования ВРТ. Толщина JZ (JZ макс) была больше в группе с повторными выкидышами по сравнению с контрольной группой (5,8±0,7 мм против 5,0±1,1 мм) [15].

Аденомиоз в ходе 3D-TVS был диагностирован у 38% женщин с невынашиванием беременности и у 35% женщин с повторной неудачей ВРТ. Морфологическая оценка полости эндометрия показала умеренную деформацию у 23% женщин с аденомиозом, у 10% – тяжелое поражение с псевдо Т-образной маткой [16]. У женщин с наружным эндометриозом часто наблюдается утолщенная и неравномерно утолщенная JZ. Так, в одном из исследований сообщается, что утолщение JZ (JZ макс> 10 мм) на МРТ было зарегистрировано у 79% женщин с лапароскопически подтвержденным наружным генитальным эндометриозом [12]. В трех других исследованиях сообщалось о более низкой распространенности – 27, 35 и 38% соответственно, но с использованием строгих критериев изменений JZ для диагностики аденомиоза, что отражено в таблице. Таким образом, аденомиоз в среднем имеет место у одной трети женщин, которым была выполнена операция по поводу эндометриоза. Более того, наличие и глубина инфильтрации аденомиоза были связаны со степенью эндометриоза [17].

Мышечная перистальтика в соединительной зоне важна для транспорта ооцитов и сперматозоидов. Сокращения матки зависят от уровня гормонов и могут быть визуализированы и оценены при помощи ультразвука; сокращения, по-видимому, влияют на имплантацию, способствуя транспорту сперматозоидов. Мышечные изменения в соединительной зоне могут свидетельствовать о нарушении нормальной перистальтики, что может быть одной из причин бесплодия и невынашивания беременности при минимальных формах аденомиоза [18].

Таким образом, инструментальная визуализация позволяет диагностировать минимальные изменения соединительной зоны. Увеличение толщины миометрия без визуальных признаков аденомиоза, по данным Youm et al., было ассоциировано со снижением репродуктивной способности женщина, а именно отражалось на количестве живорождений. Причем, в этих случаях фиксировалось утолщение миометрия именно за счет соединительной зоны, что подтверждает данные других авторов о влиянии этого факта на фертильность [19].

В одном из проспективных исследований 152 женщинам было выполнено МРТ до запланированного ЭКО [20]. Увеличение толщины JZ от 7 мм до 10 мм достоверно коррелировало с повышением частоты неудачной имплантации при ЭКО (63 и 26% соответственно). При JZ макс менее 10 мм частота наступления беременности составила 63% против 14% при JZ макс более 10 мм. Частота неудач имплантации составила 96% у пациентов со средней толщиной JZ > 7 мм и максимальной JZ > 10 мм по сравнению с 38% в других группах пациентов. Эти исследования указывают на увеличение неблагоприятных исходов имплантации в зависимости от степени выраженности изменений JZ при аденомиозе, однако необходимы дополнительные уточняющие исследования.

Взаимосвязь аденомиоза и частоты наступления беременности, а также ее исходы

Влияние аденомиоза на исход ЭКО/ИКСИ было описано в общей сложности в 6 исследованиях. Два исследования были исследованиями случай–контроль [21, 22] и 4 когортных исследований [23–26]. Влияние аденомиоза на частоту наступления беременности (как спонтанной, так и после ВРТ) после операции по поводу ректовагинального и колоректального эндометриоза описано в двух исследованиях [27, 28]. Провести различие между изолированным аденомиозом и аденомиозом в сочетании с наружным генитальным эндометриозом в исследованиях ЭКО/ИКСИ не удалось, а также было невозможно извлечь дополнительные данные относительно взаимосвязи степени аденомиоза и исходов беременностей.

Одно исследование случай–контроль было проведено в популяции женщин, в цикле ВРТ которых использовали донорские ооциты [22]. В этом исследовании сообщалось только о частоте беременностей за цикл: она не снижалась, однако частота выкидышей была значительно выше в группе с аденомиозом.

В когортных и случай–контроль исследованиях, посвященных анализу наступления и исходов беременностей у женщин с аденомиозом, а также перенесших операции по поводу глубокого эндометриоза (ректовагинального и колоректального) и у женщин с бесплодием после ЭКО/ИКСИ получены следующие данные. В абсолютном большинстве исследований пациентки были рандомизированы по возрасту [21–26]. В когортных исследованиях частота наступления беременности была достоверно ниже у женщин с

аденомиозом. Общий показатель наступления беременности у женщин с аденомиозом составил 0,73. После оперативного лечения по поводу глубокого эндометриоза данный показатель был достоверно ниже – 0,37.

В мета-анализе 2014 г. изучалось влияние аденомиоза на исход ЭКО/ИКСИ [3]. Этот анализ включал девять различных исследований и основывался на результатах обследования 1865 женщин, у 306 из которых был диагностирован аденомиоз. Авторы пришли к выводу, что аденомиоз снижает вероятность факта наступления беременности в цикле ВРТ с одной стороны, и увеличивает риск потери беременности на ранних сроках с другой стороны. Неблагоприятное влияние аденомиоза на исходы ВРТ при сочетании с глубоким эндометриозом также описано и в другом обзоре [2].

В двух когортных исследованиях с участием женщин с эндометриозом связи с показателем частоты наступления беременности не было обнаружено [23, 24]. Однако показатель частоты наступления беременности у женщин с аденомиозом был достоверно снижен до 0,53, что подтверждалось и в других независимых исследованиях [27].

Сравнительные данные различных исследований аденомиоза и фертильности представлены на рисунке 1.

Лечение аденомиоза у пациентов с бесплодием

Возможные варианты медикаментозной терапии лечения описаны в недавнем обзоре [29]. Доказано, что постоянное использование комбинированных оральных контрацептивов, высоких доз прогестинов и селективных модуляторов рецепторов прогестерона может временно контролировать симптомы. Более того, использование внутриматочной спирали, высвобождающей левоноргестрел, даназола, ингибиторов ароматазы и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) может временно вызвать регресс аденомиоза.

Применение аГнРГ

Лечение аГнРГ с добавлением к терапии эстрогенов широко используется для лечения аденомиоза, после проведения которой возможно наступления беременности [29]. Лечение с использованием аГнРГ уменьшает размер и демаркацию аденомиотических поражений, что подтверждают данные МРТ [30], а лечение положительно влияет на маркеры вероятности имплантации эндометрия [31].

По данным двух групп авторов, аденомиоз не был связан с более низким показателем частоты наступления беременностей в длинном протоколе применения аГнРГ [22, 24]. Однако оба исследования были ретроспективными и нельзя было учесть влияния других факторов.

На данный момент вопрос эффективных схем подготовки эндометрия, схем ВРТ у женщин с аденомиозом не может считаться до конца изученным. В одном из недавних исследований были сравнены исходы у пациентов с аденомиозом, перенесших перенос размороженных эмбрионов после длительной подготовки эндометрия с помощью терапии гонадолиберином-альфа перед заместительной гормональной терапией [32]. В группе женщин, предварительно получавших аГнРГ, клиническая беременность, имплантация и текущие показатели частоты наступления беременности были достоверно выше, чем у женщин, не получавших предварительное лечение аГнРГ.

В другом исследовании с участием женщин с аденомиозом подобная схема лечения не оказала значимого влияния на частоту наступления беременности и ее исход, особенно после переноса размороженных эмбрионов [33].

Циторедуктивная хирургия

Хирургические методы лечения аденомиоза включают лапароскопический или лапаротомный доступ с частичным или полным удалением тканей аденомиоза. К удалению аденомиотической ткани можно подойти с помощью классической техники миомэктомии, включающей те же шаги, что и при миомэктомии. Аденомиотическая ткань рассекается и иссекается либо диатермией, либо скальпелем, а стенки матки сшиваются в несколько слоев, часто с использованием различных методов закрытия тканей для восстановления толщины миометрия. Эти методы закрытия включают перекрытие оставшегося серозно-мышечного слоя (лоскутов) двойным или тройным слоем [34]. Ушивание выполняется U-образными швами, Z-образными или узловыми швами. Разрез может быть поперечным или продольным, клиновидным или поперечным [35]. В нескольких исследованиях применялось комбинированное медикаментозное (аГнРГ) и хирургическое лечение [34, 36–38].

Исход беременностей после циторедуктивной хирургии представлен на рисунке 3, на котором объединены опубликованные результаты исследований женщин, пытающихся зачать ребенка после циторедуктивной операции по поводу аденомиоза [39–43]. Часть женщин использовали ВРТ, в то время как другие забеременели самостоятельно без дополнительного лечения.

Всего у 338 женщин с аденомиозом было зарегистрировано 160 беременностей, 126 родов и 33 выкидыша. После перенесенной операции частота родов и индекс частоты беременностей были лишь немного выше, чем у женщин с аденомиозом, перенесших ЭКО/ИКСИ (рис. 2). Однако все крупные исследования результатов хирургического лечения включали женщин со средним возрастом более 38 лет, часто с неудачами ВРТ, повторными абортами и бесплодием в течение нескольких лет, в то время как женщины, получавшие ЭКО/ИКСИ, имели более молодой средний возраст – 33–35 лет [37, 42, 44].

В подробном обзоре, проведенном в 2014 г., сообщалось, что хирургическое лечение аденомиоза были эффективными для облегчения симптомов заболевания, а частота родов была выше (50%), чем частота родов, отраженная на рисунке 2 [44]. В этот обзор были включены первые 147 бесплодных женщин с аденомиозом, которым было выполне-

но хирургическое лечение. Эти первые опубликованные исследования включали в основном полное удаление локализованного аденомиоза у более молодых женщин. Недавние же исследования включали женщин с обширным аденомиозом [45]. Kishi Y. et al. включили в свое исследование 27 женщин старше 40 лет и пришел к выводу, что циторедуктивная операция не повлияла на исход фертильности у женщин данной возрастной группы. Таким образом, на реализацию репродуктивной функции после перенесенной операции влияет в основном исходная степень поражения, а также исходный репродуктивный потенциал, который закономерно выше у более молодых женщин.

Wang P.H. et al. сравнили 28 женщин, которые перенесли операцию и 37 женщин, которые получали только медикаментозную терапию аГнРГ, и обнаружил более высокую частоту родов (33% против 8%) в группе пациенток после оперативного лечения [43]. Он также сравнил результаты терапии аГнРГ в сочетании с хирургическим лечением и только хирургического лечения (рис. 2), где не обнаружил разницы в исходе беременности и частоте живорождений. Однако следует отметить, что

Рис. 1. (a) Рождаемость и аденомиоз. Исследования, в которых оценивалась частота живорождений у бесплодных женщин с аденомиозом и без него в циклах ЭКО/ИКСИ. (b) Выкидыши и аденомиоз. Исследования, в которых оценивалась частота выкидышей у бесплодных женщин с аденомиозом или без него после ЭКО/ИКСИ

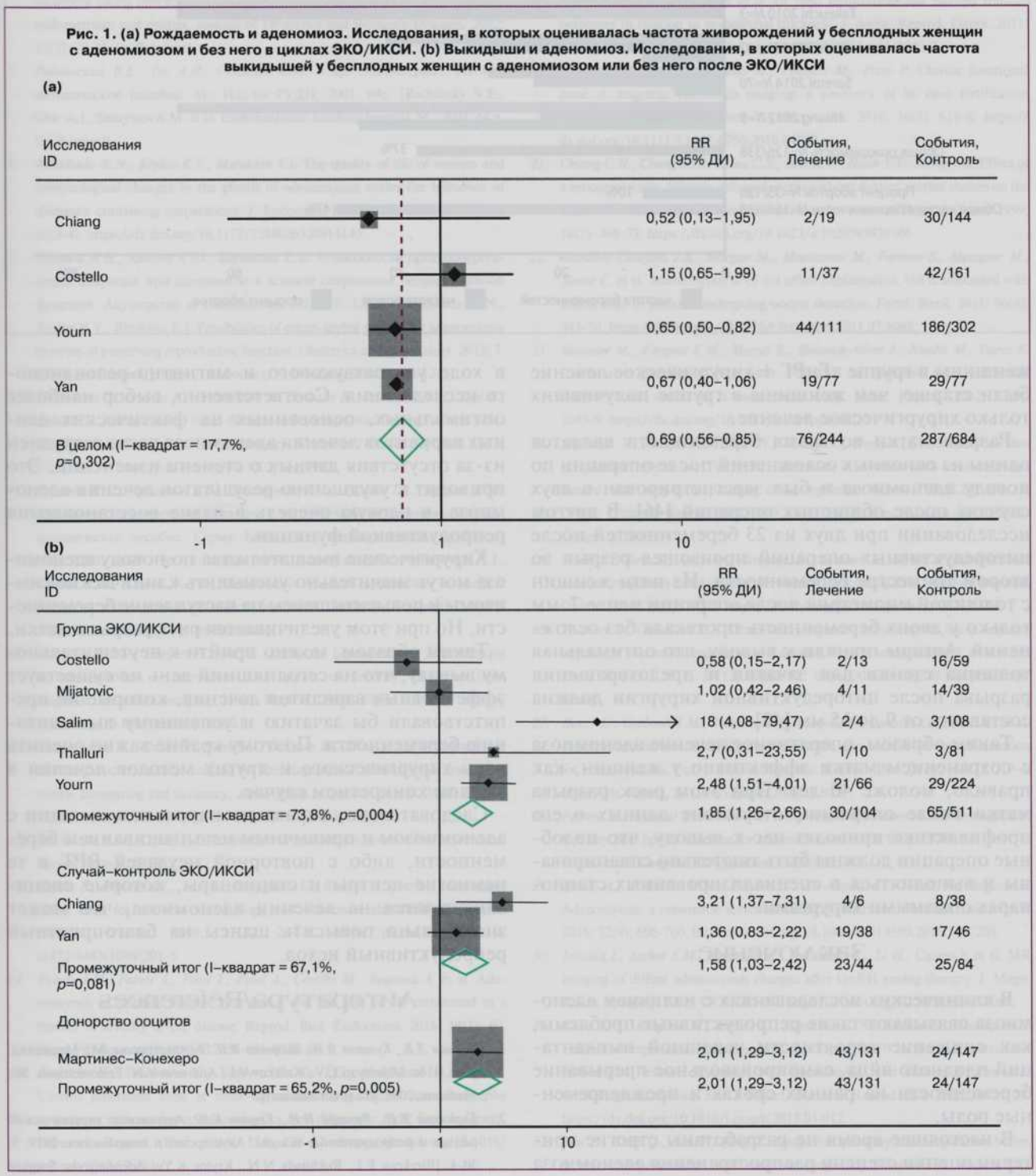
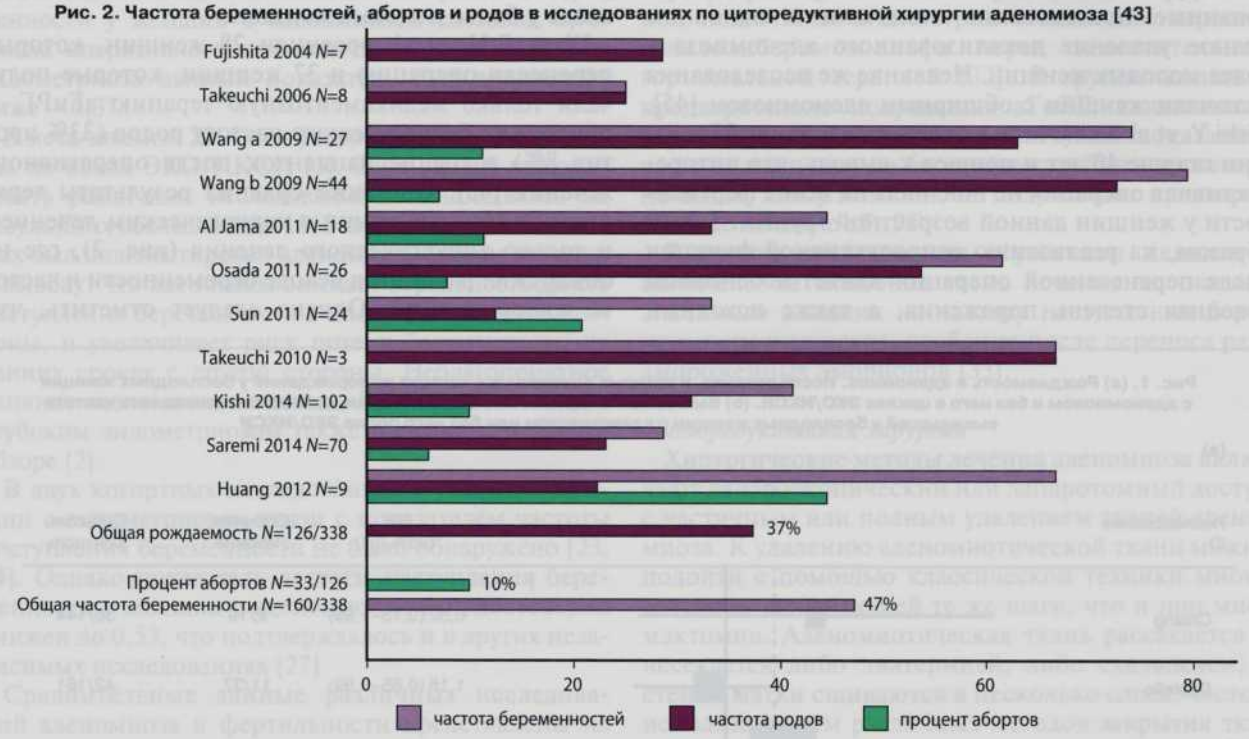


Рис. 2. Частота беременностей, абортов и родов в исследованиях по циторедуктивной хирургии аденомиоза [43]



женщины в группе аГнРГ + хирургическое лечение были старше, чем женщины в группе получивших только хирургическое лечение.

Разрыв матки во время беременности является одним из основных осложнений после операции по поводу аденомиоза и был зарегистрирован в двух случаях после обширных операций [46]. В другом исследовании при двух из 23 беременностей после циторедуктивных операций произошел разрыв во втором триместре беременности. Из пяти женщин с толщиной миометрия после операции менее 7 мм только у двоих беременность протекала без осложнений. Авторы пришли к выводу, что оптимальная толщина стенки для зачатия и предотвращения разрыва после циторедуктивной хирургии должна составлять от 9 до 15 мм [42].

Таким образом, оперативное лечение аденомиоза с сохранением матки эффективно у женщин, как правило, моложе 40 лет. При этом риск разрыва матки после операции, отсутствие данных о его профилактике приводят нас к выводу, что подобные операции должны быть тщательно спланированы и выполняться в специализированных стационарах опытными хирургами.

Заключение

В клинических исследованиях с наличием аденомиоза связывают такие репродуктивные проблемы, как снижение вероятности успешной имплантаций плодного яйца, самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках и преждевременные роды.

В настоящее время не разработаны строгие критерии оценки степени распространения аденомиоза в ходе ультразвукового и магнитно-резонансного исследования. Соответственно, выбор наиболее оптимальных, основанных на фактических данных вариантов лечения аденомиоза часто затруднен из-за отсутствия данных о степени изменений. Это приводит к ухудшению результатов лечения аденомиоза, в первую очередь в плане восстановления репродуктивной функции.

Хирургические вмешательства по поводу аденомиоза могут значительно уменьшить клинические симптомы и повысить шансы на наступление беременности. Но при этом увеличивается риск разрыва матки.

Таким образом, можно прийти к неутешительному выводу, что на сегодняшний день не существует эффективных вариантов лечения, которые не препятствовали бы зачатию и успешному вынашиванию беременности. Поэтому крайне важно оценить роль хирургического и других методов лечения в каждом конкретном случае.

Следовательно, оправдано направлять женщин с аденомиозом и привычным невынашиванием беременности, либо с повторной неудачей ВРТ в те немногие центры и стационары, которые специализируются на лечении аденомиоза, что может значительно повысить шансы на благоприятный репродуктивный исход.

Литература/References

1. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева В.Н.* Эндометриозы. М.: Медицина; 2006. 416с. [Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva V.N. Endometriosis. M.: Medicine, 2006. 416 p. (in Russian)].
2. *Бирюкова Е.И., Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю.* Аденомиоз: хирургический подход и репродуктивные исходы. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 30-4. [Birukova E.I., Rukhliada N.N., Krylov K.Yu. Adenomyosis: Surgical

Approach and Reproductive Outcomes. Obstetrics and gynecology. 2019; 5: 30-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.30-34.

3. *Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Бирюкова Е.И.* Органосберегающие операции при аденомиозе. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 86-9. [Rukhliada N.N., Krylov K.Yu., Birukova E.I. Organ-saving operations for adenomyosis. Obstetrics and gynecolo-gy. 2019; 5: 86-9 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.86-89.
4. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М.* Аденомиоз: возможности и перспективы эндохирургического лечения с учетом морфологического строения миометрия, эндометрия и яичников. Журнал акушерства и женских болезней. 2002; 51(3): 28-31. [Strizhakov A.N., Davydov A.I., Pashkov V.M. Adenomyosis: possibilities and prospects of endosurgical treatment taking into account the morphological structure of the myometrium, endometrium and ovaries. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2002; 51(3): 28-31. (in Russian)].
5. *Радзинский В.Е., Гус А.И., Семятов С.М.* и др. Эндометриоз: учебно-методическое пособие. М.: Изд-во РУДН; 2001. 64с. [Radzinsky V.E., Gus A.I., Semyatov S.M. et al. Endometriosis: teaching manual. M.; 2001. 64 p. (in Russian)].
6. *Rukhliada N.N., Krylov K.Y., Matukhin V.I.* The quality of life of women and morphological changes in the glands of adenomyosis under the influence of dienogest-containing preparations. J. Endometr. Pelvic Pain Disorders. 2020; 12(3-4). https://dx.doi.org/10.1177/2284026520914143.
7. *Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Бирюкова Е.И.* Возможности органосберегающих операций при аденомиозе в аспекте сохранения репродуктивной функции. Акушерство и гинекология. 2018; 7: 120-4. [Rukhliada N.N., Krylov K.Y., Birukova E.I. Possibilities of organ-saving surgery for adenomyosis in terms of preserving reproductive function. Obstetrics and gynecology. 2018; 7: 120-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.120-124.
8. *Exacoustos C., Brienza L., Di Giovanni A., Szabolcs B., Romanini M.E., Zupi E., Arduini D.* Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011; 37(4): 471-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.8900.
9. *Рухляда Н.Н., Аракелян Б.В., Прохорович Т.И., Либова Т.А., Крылов К.Ю.* Аденомиоз: современные подходы к хирургическому лечению. Учебно-методическое пособие. Серия: Библиотека педиатрического университета. СПб.; 2020. 16с. [Rukhliada N.N., Arakelyan B.V., Prohorovich T.I., Libova T.A., Krylov K.Yu. Adenomyosis: modern approaches to surgical treatment. Education-al-methodical handbook. Pediatric University Library. 2020. St. Petersburg. 16 p. (in Russian)].
10. *Kunz G., Beil D., Huppert P., Noe M., Kissler S., Leyendecker G.* Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. Hum. Reprod. 2005; 20(8): 2309-16. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei021.
11. *Champaneria R., Abedin P., Daniels J., Balogun M., Khan K.S.* Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2010; 89(11): 1374-84. https://dx.doi.org/10.3109/00016349.2010.512061.
12. *Rukhliada N.N., Krylov K.Y.* Adenomyosis and adenomyomectomy experience. Global Reprod. 2019; 2: 5-12.
13. *Gordts S., Brosens J.J., Fusi L., Benagiano G., Brosens I.* Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. Reprod. Biomed. Online. 2008; 17(2): 244-8. https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60201-5.
14. *Puente J.M., Fabris A., Patel J., Patel A., Cerrillo M., Requena A.* et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. Reprod. Biol. Endocrinol. 2016; 14(1): 60. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-016-0185-6.
15. *Lazzarin N., Exacoustos C., Vaquero E., De F.G., Manfellotto D., Zupi E.* Uterine junctional zone at three-dimensional transvaginal ultrasonography in patients with recurrent miscarriage: a new diagnostic tool? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014; 174: 128-32. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.014.
16. *Bazot M., Darai E., Hourani R., Thomassin I., Cortez A., Uzan S.* et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. Radiology. 2004; 232(2): 379-89. https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2322030762.
17. *Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю.* Новые возможности терапии аномальных маточных кровотечений связанных с аденомиозом. Скорая медицинская помощь. 2016; 17(3): 61-4. [Rukhliada N.N., Krylov K.Y. New treatment options for abnormal uterine bleeding associated with adenomyosis. Emergency. 2016; 17(3): 61-4. (in Russian)].
18. *Fanchin R., Ayoubi J.M.* Uterine dynamics: impact on the human reproduction process. Reprod. Biomed. Online. 2009; 18(Suppl. 2): 57-62. https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60450-6.
19. *Youm H.S., Choi Y.S., Han H.D.* In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness. J. Assist. Reprod. Genet. 2011; 28(11): 1135-40. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-011-9640-7.
20. *Maubon A., Faury A., Kapella M., Pouquet M., Piver P.* Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2010; 36(3): 611-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01189.x.
21. *Chiang C.H., Chang M.Y., Shiau C.S., Hou H.C., Hsieh T.T., Soong Y.K.* Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. J. Assist. Reprod. Genet. 1999; 16(7): 369-72. https://dx.doi.org/10.1023/a:1020593930366.
22. *Martinez-Conejero J.A., Morgan M., Montesinos M., Fortuno S., Meseguer M., Simon C.* et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. Fertil. Steril. 2011; 96(4): 943-50. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1088.
23. *Ballester M., d'Argent E.M., Morcel K., Belaisch-Allart J., Nisolle M., Darai E.* Cumulative pregnancy rate after ICSIIVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. Hum. Reprod. 2012; 27(4): 1043-9. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/des012.
24. *Mijatovic V., Florijn E., Halim N., Schats R., Hompes P.* Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 151(1): 62-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.047.
25. *Salim R., Riris S., Saab W., Abramov B., Khadum I., Serhal P.* Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. Reprod. Biomed. Online. 2012; 25(3): 273-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.003.
26. *Thalluri V., Tremellen K.P.* Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. Hum. Reprod. 2012; 27(12): 3487-92. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/des305.
27. *Darai E., Carbonnel M., Dubernard G., Lavoue V., Coutant C., Bazot M.* et al. Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 149(2): 210-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.12.032.
28. *Ferrero S., Anserini P., Abbamonte L.H., Ragni N., Camerini G., Remorgida V.* Fertility after bowel resection for endometriosis. Fertil. Steril. 2009; 92(1): 41-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.070.
29. *Pontis A., D'Alterio M.N., Pirarba S., de Angelis C., Tinelli R., Angioni S.* Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. Gynecol. Endocrinol. 2016; 32(9): 696-700. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2016.1197200.
30. *Imaoka I., Ascher S.M., Sugimura K., Takahashi K., Li H., Cuomo F.* et al. MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. J. Magn. Reson. Imaging. 2002; 15(3): 285-90. https://dx.doi.org/10.1002/jmri.10060.
31. *Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Fujishita A., Nakashima M., Masuzaki H.* Decreased expression of human heat shock protein 70 in the endometria and pathological lesions of women with adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015; 187: 6-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.01.012.
32. *Niu Z., Chen Q., Sun Y., Feng Y.* Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with

adenomyosis. Gynecol. Endocrinol. 2013; 29(12): 1026-30. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2013.824960.

33. *Park C.W., Choi M.H., Yang K.M., Song I.O.* Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. Clin. Exp. Reprod. Med. 2016; 43(3): 169-73. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2016.43.3.169.
34. *Huang X., Huang Q., Chen S., Zhang J., Lin K., Zhang X.* Efficacy of laparoscopic adenomyomectomy using double-flap method for diffuse uterine adenomyo-sis. BMC Women's Health. 2015; 15: 24. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-015-0182-5.
35. *Fujishita A., Masuzaki H., Khan K.N., Kitajima M., Ishimaru T.* Modified reduction surgery for adenomyosis. A preliminary report of the transverse H incision technique. Gynecol. Obstet. Invest. 2004; 57(3): 132-8. https://dx.doi.org/10.1159/000075830.
36. *Takeuchi H., Kitade M., Kikuchi I., Shimanuki H., Kumakiri J., Kitano T.* et al. Laparoscopic adenomyomectomy and hysteroplasty: a novel method. J. Minim. Invasive Gynecol. 2006; 13(2): 150-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2005.12.004.
37. *Wang P.H., Liu W.M., Fuh J.L., Cheng M.H., Chao H.T.* Comparison of surgery alone and combined surgicalmedical treatment in the management of sympto-matic uterine adenomyoma. Fertil. Steril. 2009; 92(3): 876-85. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1744.
38. *Sun A.J., Luo M., Wang W., Chen R., Lang J.H.* Characteristics and efficacy of modified adenomyomectomy in the treatment of uterine adenomyoma. Chin. Med. J. (Engl). 2011; 124(9): 1322-6.
39. *Osada H., Silber S., Kakinuma T., Nagaishi M., Kato K., Kato O.* Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. Reprod. Biomed. Online. 2011; 22(1): 94-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.09.014.
40. *Saremi A., Bahrami H., Salehian P., Hakak N., Pooladi A.* Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. Reprod. Biomed. Online. 2014; 28(6): 753-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.008.
41. *Huang B.S., Seow K.M., Tsui K.H., Huang C.Y., Lu Y.F., Wang P.H.* Fertility outcome of infertile women with adenomyosis treated with the combination of a conservative microsurgical technique and GnRH agonist: long-term follow-up in a series of nine patients. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2012; 51(2): 212-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2012.04.008.
42. *Chang W.H., Wang K.C., Lee N.R., Huang N., Su W.H., Chao H.T.* et al. Reproductive performance of severely symptomatic women with uterine adenomyoma who wanted preservation of the uterus and underwent combined surgical-medical treatment. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2013; 52(1): 39-45. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2013.01.007.
43. *Wang P.H., Fuh J.L., Chao H.T., Liu W.M., Cheng M.H., Chao K.C.* Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? J. Obstet. Gynaecol. Res. 2009; 35(3): 495-502. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00951.x.
44. *Grimbizis G.F., Mikos T., Tarlatzis B.* Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. Fertil. Steril. 2014; 101(2): 472-87. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.025.
45. *Kishi Y., Yabuta M., Taniguchi F.* Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? Fertil. Steril. 2014; 102(3): 802-7. e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.05.028.
46. *Otsubo Y., Nishida M., Arai Y., Ichikawa R., Taneichi A., Sakanaka M.* Association of uterine wall thickness with pregnancy outcome following uterine-sparing surgery for diffuse uterine adenomyosis. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2016; 56(1): 88-91. https://dx.doi.org/10.1111/ajo.12419.

Поступила 06.04.2021
Принята в печать 08.04.2021
Received 06.04.2021
Accepted 08.04.2021

Сведения об авторах:

Крылов Кирилл Юрьевич, к.м.н., врач акушер-гинеколог, с.н.с. отдела гинекологии, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. Тел: +7(911)168-70-73. E-mail: drkrylov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2149-5957. 192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А.

Рухляда Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России. Тел: +7(911)913-20-20. E-mail: nickolasr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3548-0468. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Бирюкова Елена Игоревна, к.м.н., заведующая отделением гинекологии №2, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. Тел: +7(911)225-21-31. E-mail: 79112252131@yandex.ru. 192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А.

Цечоева Лейла Шахмурзаевна, к.м.н., заведующая отделением гинекологии №1, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. Тел: +7(911)163-50-72.E-mail: doctor-leila@mail.ru. 192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А.

Винникова Симона Викторовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России. Тел: +7(921)571-11-80. E-mail: simona.vinnikova@yandex.ru. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Authors' information:

Kirill Yu. Krylov, Ph.D., obstetrician-gynecologist, Senior Researcher at the Department of Gynecology, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Tel: +7(911)168-70-73. E-mail: drkrylov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2149-5957. 192242, Russia, Saint Petersburg, Budapeshtskaya str., 3A.

Nikolai N. Rukhliada, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia. Tel: +7(911)913-20-20. E-mail: nickolasr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3548-0468. 194100, Russia, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.

Elena I. Birukova, Ph.D., Head of the Department of Gynecology No. 2, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Tel: +7(911)225-21-31. E-mail: 79112252131@yandex.ru. 192242, Russia, Saint Petersburg, Budapeshtskaya str., 3A.

Leila Sh. Tcechoeva, Ph.D., Head of the Department of Gynecology No. 1, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Tel: +7(911)163-50-72. E-mail: doctor-leila@mail.ru. 192242, Russia, Saint Petersburg, Budapeshtskaya str., 3A.

Simona V. Vinnikova, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia. Tel: +7(921)571-11-80. E-mail: simona.vinnikova@yandex.ru. 194100, Russia, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.

©Коллектив авторов, 2021

Н.Д. МИХАЙЛОВА, Н.Г. МИШИЕВА, А.О. КИРИЛЛОВА, Л.Г. ДЖИНЧАРАДЗЕ

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одно из самых распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Это комплексное заболевание, которое оказывает влияние на разные сферы жизни женщины и провоцирует различные проблемы – метаболические, репродуктивные, эстетические, психологические, сексуальные, поэтому может серьезно ухудшать качество жизни. Известно, что СПКЯ негативно влияет на фертильность женщины и является ведущим фактором бесплодия эндокринного генеза. Существуют различные методы лечения для достижения беременности у данной категории пациенток, как консервативные, так и хирургические, направленные на восстановление фолликулогенеза и индукцию овуляции, в случае отсутствия эффективности перечисленных методов также применяются вспомогательные репродуктивные технологии. Но, по данным многочисленных исследований, эффективность лечения бесплодия при СПКЯ не всегда высокая и зависит от клинической ситуации. Поэтому в настоящее время продолжаются исследования с целью определения оптимальных методов терапии бесплодия для пациенток данной группы.

***Заключение.** В представленном обзоре литературы отображены опыт и эффективность применения различных методов лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ.*

***Ключевые слова:** бесплодие, СПКЯ, индукция овуляции, гинекология, ВРТ, ЭКО.*

Вклад авторов. Мишиева Н.Г., Кириллова А.О.: разработка и дизайн исследования; Михайлова Н.Д.: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Михайлова Н.Д., Джинчарадзе Л.Г.: анализ полученных данных; Джинчарадзе Л.Г.: редактирование.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки в рамках диссертационной работы Михайловой Н.Д.

Для цитирования: Михайлова Н.Д., Мишиева Н.Г., Кириллова А.О., Джинчарадзе Л.Г. Современные методы лечения бесплодия у пациенок с синдромом поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 37-44
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.37-44

©A group of authors, 2021

N.D. MIKHAILOVA, N.G. MISHIEVA, A.O. KIRILLOVA, L.G. DZHINCHARADZE

MODERN METHODS OF INFERTILITY TREATMENT IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common diseases in reproductive-aged women. This is a complex disease that affects various areas of a woman's life and causes different problems, such as metabolic, reproductive, aesthetic, psychological, and sexual ones, and can seriously worsen a woman's quality of life. PCOS is known to negatively affect female fertility and is the leading factor of infertility of endocrine origin. To achieve pregnancy in this patient category, there are various treatments, both medical and surgical ones, which are aimed at restoring folliculogenesis and inducing ovulation, and, if these methods are ineffective, assisted reproductive technologies are also used. But numerous studies indicate that the efficiency of infertility treatment in PCOS is not always high and depends on the clinical situation. Therefore, research is currently underway to determine the optimal methods of infertility therapy for patients of this group.

***Conclusion.** The presented literature review shows the experience with and efficiency of various methods of infertility treatment in patients with PCOS.*

***Keywords:** infertility, PCOS, ovulation induction, gynecology, ART, IVF.*

Authors' contributions. Mishieva N.G., Kirillova A.O.: development and design of the investigation; Mikhailova N.D.: review of publications on the topic of the article; writing the text of the manuscript; Mikhailova N.D., Dzhincharadze L.G.: analysis of the findings; Dzhincharadze L.G.: editing.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Financing. The investigation was conducted without sponsorship within the framework of N.D. Mikhailova's dissertation.

For citation: Mikhailova N.D., Mishieva N.G., Kirillova A.O., Dzhincharadze L.G. Modern methods of infertility treatment in patients with polycystic ovary syndrome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 37-44 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.37-44

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одно из самых распространенных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста, частота заболеваемости варьирует от 5 до 20% в мире [1].

В 2004 г. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии / Американское общество репродуктивной медицины [2] разработали так называемые Роттердамские критерии, которые приобрели наибольшую популярность. Согласно данным критериям, для постановки диагноза СПКЯ требуется наличие минимум 2 из 3 критериев: 1) клинические или биохимические признаки гиперандрогении; 2) олиго- или ановуляция; 3) картина поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

Также на основании критериев диагностики Национального института здравоохранения США выделяют 4 фенотипа СПКЯ: A) классический (наличие гиперандрогении, олиго- или ановуляции, картины поликистозных яичников по УЗИ); B) ановуляторный (сочетание гиперандрогении и олиго-/ановуляции без признаков поликистоза по УЗИ); C) овуляторный (сочетание гиперандрогении и картины поликистозных яичников по УЗИ) при регулярном менструальном цикле; D) неандрогенный (сочетание олиго-/ановуляции и картины поликистозных яичников по УЗИ при отсутствии гиперандрогении).

Однако существующие критерии не затрагивают вопрос метаболического статуса пациентки, несмотря на его актуальность и значимость – до 75% таких женщин имеют инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, а также лишний вес/ожирение, что играет ключевую роль в патогенезе СПКЯ [3]. Всех пациенток с данным заболеванием можно условно разделить на 2 основные фенотипические группы – с ожирением и без (предположительно 80 и 20% соответственно) [4]. Инсулинорезистентность является основополагающим патогенетическим звеном как для пациенток с ожирением, так и с нормальным весом, а также имеет большое значение при выборе тактики лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ.

СПКЯ – комплексное заболевание, которое оказывает влияние на разные сферы жизни женщины и провоцирует различные проблемы – метаболические, репродуктивные, эстетические, психологические, сексуальные, что может серьезно ухудшать качество жизни.

Известно, что СПКЯ негативно влияет на фертильность женщины и является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний, приводящих к бесплодию, что обусловлено хронической ановуляцией. Нельзя оставить без внимания и психологический аспект, напрямую связанный с проблемой бесплодия. Результаты недавних исследований свидетельствуют о необходимости ведения данных пациенток с особой осторожностью, так как для женщин с СПКЯ характерна повышенная вероятность наличия любых признаков депрессии и тревоги [5, 6]; но в то же время такие пациентки показали более высокие показатели открытости новому опыту и продемонстрировали способность лучше справляться со стрессом [5]. Это позволило авторам предположить, что женщины с СПКЯ, возможно, будут более готовыми пробовать инновационные методы лечения и вступать в новые протоколы.

В некоторых случаях для восстановления овуляции достаточно неспецифической терапии – от изменения образа жизни и снижения массы тела до назначения препаратов, способствующих снижению инсулинорезистентности и уровня нейромедиаторов [7]. Однако перечисленные методы лечения не демонстрируют высокую эффективность и могут быть применены только у пациенток молодого возраста с непродолжительным бесплодием, ранее не получавших терапию.

Основной целью терапии, направленной на восстановление фертильности при СПКЯ, является индукция фолликулогенеза и овуляции.

Медикаментозная терапия

В клинической практике применяются следующие препараты для стимуляции овуляции у пациенток с СПКЯ.

Кломифена цитрат

Кломифена цитрат – это производное хлортрианизена, селективный модулятор рецепторов эстрогена, одновременно обладающий как эстрогенными (слабыми), так и антиэстрогенными (выраженными) свойствами [8]. На протяжении долгого времени кломифена цитрат считался препаратом первой линии для лечения ановуляции у пациенток с СПКЯ, однако в последние годы данное утверждение подвергается сомнению.

При отсутствии овуляции в течение трех циклов применения кломифена цитрата с назначением самой высокой дозы (150 мг/день) можно считать, что пациентка резистентна к данной терапии [9]; в таком случае следует назначить другой препарат для стимуляции функции яичников у данной категории пациенток.

Летрозол

Летрозол – специфический ингибитор ароматазы, который снижает синтез эстрогена; рассматривается как потенциально более лучшая альтернатива кломифена цитрату. В отличие от кломифена цитрата, летрозол не оказывает антиэстрогенного действия на эндометрий. Это подтверждается исследованиями, в которых сообщается о достаточной толщине эндометрия во время лечения летрозолом [10, 11]. Кроме того, летрозол гораздо быстрее выводится из организма, благодаря короткому периоду полувыведения (45 ч), что приводит к позднему повышению уровня циркулирующих эстрогенов, тем самым ускоряя развитие эндометрия, что, в свою очередь, увеличивает шансы на наступление беременности [12–14].

Amer et al. [15] провели рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование для сравнения эффективности применения кломифена цитрата и летрозола у пациенток с СПКЯ. В исследование были включены 159 женщин, которые были разделены методом рандомизации на 2 группы: 1-я группа (n=79) получала кломифена цитрат, 2-я группа (n=80) –

летрозол. Лечение начинали с одной таблетки (50 мг кломифена цитрата и 2,5 мг летрозола), увеличивая до двух таблеток у пациенток, не ответивших на стимуляцию, и продолжали до наступления беременности или применяли в течение 6 овуляторных циклов, если беременность не наступила. Пациентки, резистентные к терапии, попадали в другую группу после 6-недельного перерыва. Во время исследования 10 пациенток были исключены, в 1-й и 2-й группах осталось 74 и 75 женщин соответственно. В результате в группе пациенток, принимавших летрозол, была продемонстрирована статистически значимо более высокая частота наступления беременности – 61% против 43% в группе кломифена цитрата (p=0,22). Среднее число циклов лечения до достижения беременности было статистически значимо ниже в группе летрозола (4) по сравнению с группой кломифена цитрата (6) (p=0,038). Показатели живорождения статистически значимо не отличались в двух группах (p=0,089), однако был отмечен тренд на более высокую частоту живорождения в группе летрозола (48,8%) по сравнению с группой кломифена цитрата (35,4%). После перекрестного исследования частоты беременности и живорождения при применении летрозола (n=45; 28,9 и 24,4% соответственно) статистически значимо не отличались от применения кломифена цитрата (n=31; 22,6 и 19,4%) (p=0,539 и p=0,601). Результаты исследования позволяют сделать вывод о большей эффективности применения летрозола в качестве индуктора овуляции у женщин с бесплодием, обусловленным СПКЯ, по сравнению с применением кломифена цитрата.

Meji et al. [16] провели рандомизированное контролируемое исследование для сравнения эффективности применения комбинации летрозола и кломифена цитрата и только летрозола для индукции овуляции у пациенток с СПКЯ, в которое были включены 75 женщин с данным диагнозом и бесплодием. Пациентки были разделены методом рандомизации на 2 группы по 35 человек в каждой: 1-я группа получала только летрозол в дозировке 2,5 мг каждый день с 3-го по 7-й дни менструального цикла; 2-я группа получала комбинацию летрозола 2,5 мг и кломифена цитрата 50 мг ежедневно с 3-го по 7-й дни менструального цикла. Конечной точкой была овуляция, определяемая как концентрация прогестерона в сыворотке крови >3 нг/мл в середине лютеиновой фазы менструального цикла. Как показали результаты, у женщин, получавших комбинацию летрозола и кломифена цитрата, частота овуляции была статистически значимо выше, чем у получавших только летрозол (27/35 (77%) женщин против 15/35 (43%)). Ни в одной из групп не было отмечено серьезных побочных эффектов или многоплодной беременности.

Метформин и инозитол

Наиболее широко используемым препаратом, повышающим чувствительность к инсулину, является метформин. Это бигуанид, который применяется для лечения сахарного диабета 2 типа, благодаря своему свойству снижать выработку глюкозы печенью и увеличивать периферическую утилизацию глюкозы [17]. Положительный эффект метформина при гиперандрогении, вызванной СПКЯ, может быть связан: 1) со снижением секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом; 2) снижением секреции андрогенов яичниками и/или надпочечниками [18]; 3) повышением уровня глобулина, связывающего половые гормоны, в печени [19].

Есть данные, что по сравнению с плацебо метформин снижает уровень тестостерона в сыворотке крови и увеличивает частоту наступления спонтанной овуляции, оказывает положительное влияние на регуляцию менструального цикла у пациенток с СПКЯ, а также положительно влияет на увеличение частоты наступления беременности и частоту живорождения [20]. Также необходимо отметить, что нет связи между приемом метформина и частотой выкидышей, но вероятность появления побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта выше, чем при применении плацебо или кломифена цитрата.

Использование метформина возможно только у молодых женщин с ановуляцией, обусловленной СПКЯ, без других факторов бесплодия, причем пациентка должна быть информирована, что существуют более эффективные препараты [21]. Метформин не рекомендуют в качестве терапии первой линии из-за низкой эффективности в сравнении с кломифена цитратом и летрозолом [9, 22].

По результатам сравнения применения метформина с кломифена цитратом последний демонстрирует более высокие показатели индукции овуляции, что позволяет предположить, что кломифена цитрат более эффективен, чем метформин, особенно у женщин с индексом массы тела 30 кг/м^2 или выше [23].

Для женщин, резистентных к терапии кломифена цитратом, эффективность индукции овуляции может быть повышена за счет добавления метформина к кломифена цитрату [21, 24].

Доказательств для выявления положительного эффекта при применении метформина по сравнению с летрозолом или в комбинации с ним на показатели овуляции, наступления клинической беременности и частоту живорождений недостаточно.

Инозитолы и их производные – это сахарные спирты, которые принадлежат к семейству витаминов В, представляющие собой девять стереоизомеров циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексола.

Уровни мио-инозитола в крови и в фолликулярной жидкости показывают положительную корреляцию с качеством ооцитов и частотой наступления клинической беременности [25]. Было показано, что назначение мио-инозитола женщинам перед гормональной стимуляцией в циклах ЭКО повышает качество ооцитов и эмбрионов и в то же время уменьшает необходимую дозу фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и количество дней стимуляции [26, 27].

Кроме того, исследования среди женщин с СПКЯ показали, что мио-инозитол оказывает положительное влияние на регулярность менструального цикла, резистентность к инсулину, а также на качество и зрелость ооцитов [27–29]. Также при лечении мио-инозитолом и фолиевой кислотой снижается количество зародышевых пузырьков и дегенеративных ооцитов при пункции без уменьшения общего количества ооцитов, аспирированных у пациенток с СПКЯ, в стандартных протоколах ЭКО/ИКСИ [30].

Agrawal et al. [31] провели рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнили применение метформина с инозитолом против назначения только метформина для индукции овуляции у пациенток с бесплодием и СПКЯ. В исследование были включены 120 женщин, которые были разделены методом рандомизации на 2 группы – группа 1 получала метформин 500 мг + мио-инозитол 600 мг 3 раза в день; группа 2 получала метформин 500 мг 3 раза в день. Пациенткам рекомендовали пробовать забеременеть естественным путем, и тем, у кого беременность не наступила в течение 3 месяцев, были проведены три цикла индукции овуляции с последующей внутриматочной инсеминацией. Наблюдалось значительное улучшение регулярности менструальных циклов (продолжительность цикла и дни кровотечений) в группе 1 по сравнению с группой 2. Увеличение индекса инсулинорезистентности было значительно выше в группе 1 по сравнению с группой 2 через 3 месяца (p=0,03). Показатели живорождения были значительно выше в группе 1 по сравнению с группой 2 (55% (33/60); 26,67% (16/60); p=0,002). На основании этого исследователями было сделано заключение, что частота живорождения выше среди женщин, получавших комбинацию метформин+инозитол, по сравнению с монотерапией метформином. В группе 1 общая частота наступления клинической беременности составила 63,3%, в группе 2 – 33,3% соответственно после 6 месяцев, и разница была статистически значимой (p=0,001). В группе 1 и группе 2 частота живорождения составила 55% (33/60) и 26,67% (16/60) соответственно, и разница также была статистически значимой (p=0,002). Частоты гестационного сахарного диабета и артериальной гипертонии были сопоставимы между двумя исследуемыми группами. Средняя масса тела детей при рождении составила 2908,6±329,8 г в группе 1 и 2861,6±393,5 г в группе 2, и разница не была статистически значимой (p=0,66). Всего у пяти пациенток в группе 1 наблюдался синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ): у трех женщин после индукции овуляции с помощью кломифена цитрата и у двух – после применения гонадотропинов. В 1 случае из 5 отмечен СГЯ с ранним началом из-за назначенного триггера овуляции хорионического гонадотропина (ХГЧ), в остальных – СГЯ с поздним началом из-за эндогенного ХГЧ в связи с наступлением беременности (многоплодная беременность). В группе 2 не было зарегистрировано ни одного случая СГЯ.

Гонадотропины

Гонадотропины с последующим естественным оплодотворением/внутриматочной инсеминацией могут применяться в качестве терапии второй линии у тех пациенток с ановуляцией и бесплодием, которые оказались резистентными к кломифена цитрату [32], либо ответы на стимуляцию уменьшали шансы на наступление беременности (персистирующая гиперсекреция ЛГ, антиэстрогенные эффекты на эндометрий) [24].

Пациентки с СПКЯ имеют повышенный риск развития СГЯ по причине одновременной стимуляции роста большого количества фолликулов [23, 33]. Это достаточно редкое, но грозное осложнение, которое может привести к серьезным последствиям вплоть до летального исхода. Чтобы избежать рисков развития СГЯ и наступления многоплодной беременности, используют низкодозированные step-up протоколы со стартовой дозой ФСГ 50–75 МЕ и последующим повышением дозировки [34]; триггер ХГЧ не используют при наличии трех и более фолликулов размером минимум 14 мм [21].

По данным литературы, гонадотропины показали большую эффективность по частоте наступления беременности по сравнению с кломифена цитратом при применении последующей внутриматочной инсеминации или при естественном оплодотворении [35]. Также при терапии гонадотропинами были отмечены лучшие показатели наступления овуляции, достижения беременности, живорождения по сравнению с комбинированной терапией метформин + кломифена цитрат у пациенток, резистентных к кломифена цитрату [36]. Есть данные о небольшом положительном эффекте добавления метформина к терапии гонадотропинами [37], но для каких-либо выводов требуются большие качественные исследования в этом направлении; в то же время добавление метформина к терапии гонадотропинами в программе ЭКО не повысило эффективность лечения [38].

Хирургическое лечение

При отсутствии эффекта от лечения кломифена цитратом и наличии каких-либо других факторов бесплодия, кроме СПКЯ, в качестве терапии второй линии для индукции овуляции может быть использован лапароскопический дриллинг яичников [24].

Debras et al. [39] провели ретроспективное обсервационное исследование, в которое были включены 289 женщин с бесплодием, обусловленным СПКЯ. Беременность была достигнута не менее чем у 137 (47,4%) женщин после дриллинга яичников, причем 71 (51,8%) из этих беременностей наступили самостоятельно; у 48 (16,6%) женщин были достигнуты как минимум две беременности после дриллинга яичников, и 27 (56,3%) из них наступили самостоятельно. Прогностическими факторами эффективности были нормальный индекс массы тела, длительность бесплодия менее трех лет, число антральных фолликулов менее 50 и возраст менее 35 лет. Повторный дриллинг яичников был выполнен 33 женщинам. Среди них у 19 (57,6%) женщин наступила беременность, у 10 (52,6%) из них она наступила самостоятельно. Также было отмечено, что второй дриллинг был эффективным либо когда первая операция была успешной (наступила беременность), либо когда она не удалась в случае большого числа антральных фолликулов (более 55).

ЭКО/ИКСИ

Применение программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с СПКЯ является терапией третьей линии и может быть рекомендовано при отсутствии эффекта от других, описанных выше методов лечения или при наличии других сочетанных факторов бесплодия.

Главной проблемой классических программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с СПКЯ является высокий риск развития СГЯ. В связи с этим для таких пациенток применяют протоколы с заменой триггера ХГЧ на агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [40, 41]. Также, несмотря на большое количество фолликулов у женщин с СПКЯ, в программах ЭКО/ИКСИ у таких пациенток зачастую получают незрелые или некачественные ооциты [42].

Krishna et al. [43] провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование с целью определить, является ли агонист ГнРГ лучшей альтернативой ХГЧ для предотвращения развития СГЯ. В исследование были включены 227 бесплодных пациенток с СПКЯ, которые были разделены путем рандомизации на 2 группы: у пациенток группы А в качестве триггера овуляции применялся агонист ГнРГ в дозе 0,2 мг, у пациенток группы В триггером овуляции являлся ХГЧ в дозе 250 мкг за 35 ч до пункции; цикл был сегментированным, перенос эмбриона не осуществлялся. Результаты показали, что частота развития СГЯ средних и тяжелых форм составила 37,6% в группе В и 0% в группе А (p=0,001). В группе А было получено статистически значимо большее количество ооцитов (19,1±11,7 против 14,1±4,3), большее количество оплодотворенных ооцитов (15,6±5,6 против 11,7±3,6) и большее количество качественных эмбрионов 3-го дня развития (12,9±4,7 против 7,5±4,3). Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что агонист ГнРГ является лучшей альтернативой ХГЧ в качестве триггера овуляции в программах ЭКО/ИКСИ у пациенток с СПКЯ.

Имеются литературные данные, свидетельствующие о положительном эффекте применения метформина до и после программ ВРТ у пациенток с СПКЯ на снижение частоты развития СГЯ [21, 44].

Также было установлено, что не имеет значения, какой именно ФСГ применяется в протоколах ЭКО/ИКСИ – рекомбинантный или мочевой [21].

Данные литературы свидетельствуют о том, что для пациенток с СПКЯ в протоколах ЭКО/ИКСИ предпочтителен сегментированный цикл, но наибольшую эффективность такой подход обеспечивает пациенткам, у которых было получено 15 и более ооцитов [45]. Также результаты различных исследований свидетельствуют о преимуществе переноса размороженных эмбрионов пациенткам с СПКЯ в программах ВРТ [46].

Chen et al. [47] опубликовали проспективное рандомизированное контролируемое исследование для сравнения эффективности программ ВРТ при переносе свежего эмбриона против переноса размороженного эмбриона в программах ВРТ у пациенток с СПКЯ, поскольку данные предыдущих исследований свидетельствовали о лучших результатах в сегментированных циклах. В исследование были включены 1508 женщин, которые были распределены на 2 группы методом рандомизации – пациенткам из первой группы переносили эмбрион 3-х суток развития в свежем цикле программ ВРТ, пациенткам из второй группы осуществляли перенос размороженного эмбриона. Результаты исследования продемонстрировали увеличение частоты живорождения при переносе размороженного эмбриона по сравнению с группой, где осуществлялся перенос эмбриона в свежем цикле ВРТ (49,3% против 42,0%; ОР=1,17 (95% ДИ: 1,05–1,31; p=0,004)). Также в группе с переносом размороженного эмбриона наблюдалась более низкая частота невынашивания беременности (22,0% против 32,7%; ОР=0,67 (95% ДИ: 0,54–0,83; p<0,001)) и СГЯ (1,3% против 7,1%; ОР=0,19 (95% ДИ: 0,10–0,37; p<0,001)). Однако в группе с переносом размороженного эмбриона наблюдалась более высокая частота преэклампсии (4,4% против 1,4%; ОР=3,12 (95% ДИ: 1,26–7,73; p=0,009)). Не было значительных различий между группами по частоте других осложнений беременности и родов. Зарегистрировано пять случаев смерти новорожденных в группе с переносом размороженного эмбриона и ни одного случая смерти в группе с переносом эмбриона в свежем цикле ВРТ (p=0,06).

Deepika et al. [48] провели проспективное обсервационное когортное исследование для сравнения эффективности переноса размороженных эмбрионов в протоколах с использованием ХГЧ и в протоколах с заменой триггера овуляции на агонист ГнРГ, в которое были включены пациентки из предыдущего исследования авторов – группа А (92 пациентки) с триггером ХГЧ и группа В (101 пациентка) с триггером агонист ГнРГ. Результаты показали, что частота живорождения после первого переноса была 34,6% и 22,9% (OR=1,77; 95% ДИ: 0,89–3,48; p=0,097) в группе с агонистом ГнРГ и ХГЧ соответственно, без значительных различий для 2-й и 3-й программ переноса эмбрионов. Также было обнаружено, что шансы кумулятивной частоты живорождения на 1 пациентку стремятся к увеличению для группы с триггером агонистом ГнРГ по сравнению с группой с триггером ХГЧ (OR=2,15; 95% ДИ: 1,2–3,83; p=0,008).

In vitro maturation

Также в последние годы получила известность инновационная методика *in vitro* maturation (IVM), суть которой заключается в минимальной стимуляции пациентки с извлечением незрелых фолликулов и их последующим дозреванием *in vitro*. По результатам недавних исследований, данная методика может стать достойной альтернативой классической программе ЭКО у бесплодных пациенток с большим числом антральных фолликулов, которая позволит избежать рисков развития СГЯ, улучшить исходы программ ВРТ за счет получения большего количества зрелых ооцитов и эмбрионов хорошего качества, а также может быть потенциально более комфортной для пациента и финансово выгодной [49, 50]. Но на данном этапе недостаточно научных данных для получения достоверных выводов об эффективности данного метода, требуются дальнейшие исследования.

Заключение

Терапия бесплодия, обусловленного СПКЯ, по-прежнему остается актуальной областью для исследований. Это касается и методов выбора оптимальной тактики лечения, и оптимизации существу-

ющих схем, в частности, изменения стандартных схем индукции овуляции в программах ВРТ, и применения инновационных эмбриологических методик, так как существующие классические протоколы ведения пациенток с СПКЯ в программах ВРТ не всегда высокоэффективны и безопасны относительно развития осложнений. Поэтому необходимы дальнейшие исследования на больших группах пациенток для улучшения исходов лечения бесплодия у пациенток данной группы.

Литература/References

1. *Ding T., Hardiman P.J., Petersen I., Wang F.F., Qu F., Baio G.* The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017; 56(8): 96351-8. https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.19180.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2004; 81(1): 19-25. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
3. *Aversa A., La Vignera S., Rago R., Gambineri A., Nappi R.E., Calogero A.E.* et al. Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: Expert consensus resolutions. Front. Endocrinol. 2020; 11: 516. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00516.
4. *Toosy S., Sodi R., Pappachan J.M.* Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach. J. Diabetes Metab. Disord. 2018; 17(2): 277-85. https://dx.doi.org/10.1007/s40200-018-0371-5.
5. *Cooney L.G., Lee I., Sammel M.D., Dokras A.* High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. 2017; 32(5): 1075-91. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex044.
6. *Basirat Z., Faramarzi M., Esmaelzadeh S., Abedi Firoozjai S.H., Mahouti T., Gerailі Z.* Stress, depression, sexual function, and alexithymia in infertile females with and without polycystic ovary syndrome: a case-control study. Int. J. Fertil. Steril. 2019; 13(3): 203-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex044.
7. *Назаренко Т.А.* Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. М.: МЕДпресс-информ; 2005. 208 с. [Nazarenko T.A. Polycystic ovarian syndrome: modern approaches to the diagnosis and treatment of infertility. M.: MEDPress-inform; 2005. 208 p. (in Russian)].
8. *Shelly W., Draper M.W., Krishnan V., Wong M., Jaffe R.B.* Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings. Obstet. Gynecol. Surv. 2008; 63(3): 163-81. https://dx.doi.org/10.1097/OGX.0b013e31816400d7.
9. *Rocha A.L., Oliveira F.R., Azevedo R.C., Silva V.A., Peres T.M., Candido A.L.* et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. F1000Res. 2019; 8: 565. https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.15318.1.
10. *Al-Omari W.R., Sulaiman W.R., Al-Hadithi N.* Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2004; 85(3): 289-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2003.11.010.
11. *Atay V., Cam C., Muhcu M., Cam M., Karateke A.* Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. J. Int. Med. Res. 2006; 34(1): 73-6. https://dx.doi.org/10.1177/147323000603400109.
12. *Lipton A., Demers L.M., Harvey H.A., Kambic K.B., Grossberg H., Brady C.* et al. Letrozole (CGS 20267). A phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer. Cancer. 1995; 75(8): 2132-8. https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19950415)75:8<2132::aid-cncr2820750816>3.0.co;2-u.
13. *Sioufi A., Gauducheau N., Pineau V., Marfil F., Jaouen A., Cardot J.M.* et al. Absolute bioavailabil- ity of letrozole in healthy post-menopausal women. Biopharm. Drug Dispos. 1997; 18: 779-89. https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1099-081x(199712)18:9<779::aid-bdd64>3.0.co;2-5.
14. *Young S.L., Opsahl M.S., Fritz M.A.* Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate ther- apy in anovulatory infertile women. Fertil. Steril. 1999; 71(4): 639-44. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00537-8.
15. *Amer S.A., Smith J., Mahran A., Fox P., Fakis A.* Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. Hum. Reprod. 2017; 32(8): 1631-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex227.
16. *Mejia R.B., Summers K.M., Kresowik J.D., Van Voorhis B.J.* A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2019; 111(3): 571-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.030.
17. *Sam S., Ehrmann D.A.* Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. Diabetologia. 2017; 60(9): 1656-61. https://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4306-3.
18. *McCartney C.R., Marshall J.C.* Clinical practice. Polycystic ovary syndrome. N. Engl. J. Med. 2016; 375(1): 54-64. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1514916.
19. *Morgante G., Massaro M.G., Di Sabatino A., Cappelli V., De Leo V.* Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. Gynecol. Endocrinol. 2018; 34(1): 4-9. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1370644.
20. *Morley L.C., Tang T., Yasmin E., Norman R.J., Balen A.H.* Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; (11): CD003053. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub6.
21. *Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L.* et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2018; 110(3): 364-79. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004.
22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. Fertil. Steril. 2017; 108(3): 426-41. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.026.
23. *Sharpe A., Morley L.C., Tang T., Norman R.J., Balen A.H.* Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; (12): CD013505. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013505.
24. *Costello M.F., Misso M.L., Balen A., Boyle J., Devoto L., Garad R.M.* et al. International PCOS Network. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. Hum. Reprod. Open. 2019; 2019(1). https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoy021.
25. *Garg D., Tal R.* Inositol treatment and ART outcomes in women with PCOS. Int. J. Endocrinol. 2016; 2016(1): 1979654. https://dx.doi.org/10.1155/2016/1979654.
26. *Caprio F., D'Eufemia M.D., Trotta K., Campitiello R., Ianniello R., Mele D.* et al. Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial. J. Ovarian Res. 2015; 8: 37. https://dx.doi.org/10.1186/s13048-015-0167-x.
27. *Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P., De Santis L., Fusi F., Brigante C.* et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. Gynecol. Endocrinol. 2007; 23(12): 700-3. https://dx.doi.org/10.1080/09513590701672405.
28. *Minozzi M., Costantino D., Guaraldi C., Unfer V.* The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. Gynecol. Endocrinol. 2011; 27(11): 920-4. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2011.564685.

29. *Ciotta L., Stracquadanio M., Pagano I., Carbonaro A., Palumbo M., Gulino F.* Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2011;15(5): 509-14.
30. *Morgante G., Massaro M.G., Di Sabatino A., Cappelli V., De Leo V.* Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. Gynecol. Endocrinol. 2018; 34(1): 4-9. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1370644.
31. *Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G., Khadgawat R., Vanamail P., Kriplani A.* Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. Gynecol. Endocrinol. 2019; 35(6): 511-4. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2018.1549656.
32. *Balen A.H., Conway G.S., Kaltsas G., Techatrasak K., Manning P.J., West C.* Polycystic ovary syndrome. InnovAiT. 2016; 9(3): 144-50. https://dx.doi.org/10.1177/1755738015623299.
33. *Назаренко Т.А., Корнеева И.Е., Мишиева Н.Г.* Клинические рекомендации. Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2018. [Nazarenko T.A., Korneeva I.E., Mishieva N.G. Clinical recommendations. Ovarian hyperstimulation syndrome: diagnosis, treatment, prevention, intensive care. M.: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2018. (in Russian)].
34. *Teede H.J., Misso M.L., Deeks A.A., Moran L.J., Stuckey B.G.A., Wong, J.L.A.* et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: Summary of an evidence-based guideline. Med. J. Aust. 2011; 195(6): S65-112. https://dx.doi.org/10.5694/mja11.10915.
35. *Weiss N.S., Nahuis M.J., Bordewijk E., Oosterhuis J.E., Smeenk J.M.J., Hoek A.* et al. Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomized, two-by-two factorial trial. Lancet. 2018; 391(10122): 758-65. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33308-1.
36. *Abu Hashim H., Foda O., Ghayaty E.* Combined metformin-clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2015; 94(9): 921-30. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.12673.
37. *Bordewijk E.M., Nahuis M., Costello M.F., Van der Veen F., Tso L.O., Mol B.W.* et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; (1): CD009090. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009090.pub2.
38. *Kalem M.N., Kalem Z., Gurgan T.* Effect of metformin and oral contraceptives on polycystic ovary syndrome and IVF cycles. J. Endocrinol. Invest. 2017; 40(7): 745-52. https://dx.doi.org/10.1007/s40618-017-0634-x.
39. *Debras E., Fernandez H., Neveu M-E., Deffieux X., Capmas P.* Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biology: X. 2019; 4: 100093. https://dx.doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100093.
40. *Мартазанова Б.А., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н.* Замена триггера овуляции как метод профилактики развития синдрома гиперстимуляции яичников. Акушерство и гинекология. 2014; 5: 15-8. [Martazanova B.A., Mishieva N.G., Abubakirov A.N. Ovulation trigger replacement as a method for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2014; 5: 15-8. (in Russian)].
41. *Мартазанова Б.А., Мишиева Н.Г., Левков Л.А., Грачева А.М., Богатырева Х.А., Ипен С.М., Лапина В.С., Абубакиров А.Н.* Оптимизация программ экстракорпорального оплодотворения путем замены триггера овуляции. Акушерство и гинекология. 2015; 10: 73-80. [Martazanova B.A., Mishieva N.G., Levkov L.A., Gracheva A.M., Bogatyreva Kh.A., Eapen S.M., Lapina V.S., Abubakirov A.N. Optimization of in vitro fertilization programs by replacing an ovulation trigger. Obstetrics and Gynecology. 2015; 10: 73-80. (in Russian)].
42. *Qiao J., Feng H.L.* Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. Hum. Reprod. Update. 2011; 17(1): 17-33. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq032.
43. *Krishna D., Dhoble S., Praneesh G., Rathore S., Upadhaya A., Rao K.* et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger is a better alternative than human chorionic gonadotropin in PCOS undergoing IVF cycles for an OHSS Free Clinic: A Randomized control trial. J. Hum. Reprod. Sci. 2016; 9: 164-72. https://dx.doi.org/10.4103/0974-1208.192056.
44. *Wu Y., Tu M., Huang Y., Liu Y., Zhang D.* Association of metformin with pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw. Open. 2020; 3(8): e2011995. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq032.
45. *Acharya K.S., Acharya C.R., Bishop K., Harris B., Raburn D., Muasher S.J.* Freezing of all embryos in in vitro fertilization is beneficial in high responders, but not intermediate and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry. Fertil. Steril. 2018; 110(5): 880-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.024.
46. *Колода Ю.А., Подзолкова Н.М., Петриченко Ю.Г.* Прогнозирование исходов и выбор оптимальной тактики в программах вспомогательных репродуктивных технологий при синдроме поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 84-9. [Koloda Yu.A., Podzolkova N.M., Petrichenko Yu.G. Prediction of ART outcomes and treatment of choice in PCOS patients. Obstetrics and Gynecology. 2021; 2: 84-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.84-89.
47. *Chen Z.J., Shi Y., Sun Y., Zhang B., Liang X., Cao Y.* et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. N. Engl. J. Med. 2016; 375(6): 523-33. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1513873.
48. *Deepika K., Suvarna R., Sumi M., Snehal D., Arveen V., Anuja K.* et al. HCG trigger versus GnRH agonist trigger in PCOS patients undergoing IVF cycles: frozen embryo transfer outcomes. JBRA Assist. Reprod. 2021; 25(1): 48-58. https://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20200028.
49. *Vuong L.N., Ho V.N.A., Ho T.M., Dang V.Q., Phung T.H., Giang N.H.* et al. Effectiveness and safety of in vitro maturation of oocytes versus in vitro fertilisation in women with high antral follicle count: study protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open. 2018; 8(12): e023413. https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023413.
50. *Vuong L.N., Le A.H., Ho V.N.A., Pham T.D., Sanchez F., Romero S.* et al. Live births after oocyte in vitro maturation with a prematuration step in women with polycystic ovary syndrome. J. Assist. Reprod. Genet. 2020; 37(2): 347-57. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01677-6.

Поступила 05.03.2021
Принята 20.04.2021
Received 05.03.2021
Accepted 20.04.2021

Сведения об авторах:
Михайлова Нина Дмитриевна, аспирант 1-го гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(915)456-81-51. E-mail: mihailnina@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Мишиева Нона Годовна, д.м.н., в.н.с. 1-го гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-26-22. E-mail: nondoc555@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кириллова Анастасия Олеговна, к.б.н., с.н.с. 1-го гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: a_kozyreva@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Джинчарадзе Лана Гиглаевна, аспирант 1-го гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(926)073-77-73 E-mail: lanachka@list.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Nina D. Mikhaylova, graduate student of the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(915)456-81-51. E-mail: mihailnina@mail.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Nona G. Mishieva, PhD, Senior Researcher of the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)438-26-22. E-mail: nondoc555@mail.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anastasia O. Kirillova, PhD, Senior Researcher of the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel: +7(495)531-44-44. E-mail: a_kozyreva@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Lana G. Dzhincharadze, graduate student of the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(926)073-77-73. E-mail: lanachka@list.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

Е.С. БУНЯЕВА, А.О. КИРИЛЛОВА, Г.Н. ХАБАС, А.Н. АБУБАКИРОВ, Н.Г. МИШИЕВА

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

В обзоре обсуждаются методы сохранения генетического материала у пациенток репродуктивного возраста с новообразованиями органов репродуктивной системы. Приводятся данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по актуальной теме. Лечение онкологических заболеваний органов репродуктивной системы проводится преимущественно радикальным удалением детородных органов. В связи с этим направление онкофертильности стало неотъемлемой частью жизни пациенток после хирургического и химио-лучевого лечения. В статье описывается влияние гонадотоксичного лечения на функцию яичников. Сохранение генетического материала и реализация репродуктивного потенциала женщины являются важными аспектами, влияющими на качество жизни в будущем. Применение инновационных технологий в сохранении фертильности позволяет определить оптимальную тактику ведения пациенток, страдающих различными видами онкологических заболеваний. Рассмотрены стандартные методы сохранения генетического материала у онкологических больных. Обсуждаются современные программы сохранения фертильности: in vitro дозревание ооцитов (IVM), полученных из ткани яичника, криоконсервация овариальной ткани и комбинация этих методов.

Заключение. *Данный обзор научной литературы демонстрирует важную роль инновационных методов сохранения фертильности (IVM, криоконсервация овариальной ткани) для пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы.*

Ключевые слова: *онкофертильность, in vitro дозревание ооцитов, криоконсервация яичниковой ткани, сохранение фертильности, онкология, овариэктомия.*

Вклад авторов. Буняева Е.С., Кириллова А.О., Хабас Г.Н., Абубакиров А.Н., Мишиева Н.Г.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Буняева Е.С., Кириллова А.О., Хабас Г.Н., Абубакиров А.Н., Мишиева Н.Г. Современные методы сохранения фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 45-52
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.45-52

©A group of authors, 2021

E.S. BUNYAEVA, A.O. KIRILLOVA, G.N. KHABAS, A.N. ABUBAKIROV, N.G. MISHIEVA

MODERN METHODS OF FERTILITY PRESERVATION IN FEMALE PATIENTS WITH REPRODUCTIVE SYSTEM CANCERS

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review discusses methods for preserving genetic material in reproductive-aged patients with reproductive system neoplasms. It gives the data of foreign and Russian articles found in PubMed on the current topic. Reproductive system cancers are mainly treated by radical removal of reproductive organs. In this connection, the direction of oncofertility has become an integral part in the patients' life after surgical and chemo and radiation treatments. The paper describes the effect of gonadotoxic treatment on ovarian function. The preservation of genetic material and the realization of a woman's reproductive potential is an important aspect that affects the future quality of life. Innovative fertility preservation technologies allow the optimal management strategies to be determined for patients suffering from various cancer types. The review considers standard methods for preserving genetic material in cancer patients. It discusses current fertility preservation programs: in vitro maturation (IVM) of oocytes obtained from ovarian tissue, as well as ovarian tissue cryopreservation, and a combination of these methods.

Conclusion. *This review of the scientific literature demonstrates the important role of innovative fertility preservation methods (IVM, ovarian tissue cryopreservation) for patients with reproductive system cancers.*

Keywords: *oncofertility, in vitro oocyte maturation, ovarian tissue cryopreservation, fertility preservation, oncology, ovariectomy.*

Authors' contributions. Bunyaeva E.S., Kirillova A.O., Khabas G.N., Abubakirov A.N., Mishieva N.G.: development of the design of the investigation; obtaining data for analysis; review of publications on the topic of the article; writing the text of the manuscript.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.
Financing. The investigation has not been sponsored.

For citation: Bunyaeva E.S., Kirillova A.O., Khabas G.N., Abubakirov A.N., Mishieva N.G. Modern methods of fertility preservation in female patients with reproductive system cancers. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 45-52 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.45-52

Направление «онкофертильность» появилось в конце 90-х гг. прошлого столетия и объединило специалистов, занимающихся реабилитацией репродуктивной функции онкологических больных. Было показано, что сохранение репродуктивного материала приводит к повышению качества жизни пациентов, снижает тяжесть психологического расстройства от потери фертильности, которое может быть сильнее и глубже, чем смирение с мыслью об онкологическом заболевании, предстоящей терапии и последующей за ней длительной реабилитации. Вероятное бесплодие из-за рака у женщин может быть более разрушительным для сознания, чем само принятие диагноза рак, и возможность иметь ребенка после излечения является важным стимулом в предстоящей терапии и реабилитации [1–3].

В связи с современной тенденцией отсроченного деторождения возрастает число женщин, у которых рак диагностируют раньше, чем наступает их первая беременность [4]. Исходя из этого, сохранение фертильности является важной проблемой для онкологических пациентов репродуктивного возраста и неотъемлемой составляющей в консультировании пациентов до начала лечения онкологического заболевания. Американское общество клинических онкологов указывает на то, что онкологические пациенты обеспокоены вопросом сохранения фертильности [4]. Своевременная оценка онкологических и репродуктивных характеристик больных и выбор доступных методов сохранения фертильности, не нарушающих лечение основного заболевания, стали важнейшими компонентами современной онкологической помощи женщинам. Тем не менее организация такой помощи далеко не совершенна. Так, в одном из опросов онкологов было показано, что 61% специалистов обсуждают с пациентами влияние потенциального гонадотоксичного лечения на будущую фертильность женщины, 45% опрошенных врачей никогда не задумывались о рекомендации пациентам консультации репродуктолога и лишь 15% направляли их к специалистам узкого профиля [5].

Эволюция вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) способствовала разработке методов и стратегий для сохранения фертильности у больных раком. Они включают в себя фармакологическую защиту яичников от гонадотоксичного воздействия химиотерапии с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), транспозицию яичников, криоконсервацию ооцитов, эмбрионов или ткани яичника [6]. В 2013 г. Американское общество клинических онкологов разработало практическое руководство по оптимизации сохранения фертильности у онкологических больных, одна из рекомендаций которого – приступить к сохранению фертильности до начала гонадотоксичного лечения [4].

Выбор вариантов сохранения фертильности у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы напрямую зависит от многих факторов: характера онкологического процесса и тактики предстоящего лечения, прогноза ремиссии онкологического заболевания и выживаемости больной, вероятности потери репродуктивной функции, а также состояния репродуктивной системы пациентки и ее овариального резерва, дающих возможность получить и сохранить репродуктивный материал.

В настоящее время разработаны и используются в клинической практике методы получения и криоконсервации ооцитов/эмбрионов при ряде онкологических заболеваний [7]. Эти методы предполагают стимуляцию яичников в режимах «random start» и требуют отсрочки лечения на 12–14 дней. Такая тактика не может быть применима при ряде гинекологических раков, а именно раке яичников, рецидивирующих пограничных опухолях яичника, раке шейки матки с инвазией в параметрий, раке матки II–III стадий. Указанные нозологические формы рака требуют немедленного хирургического лечения, как правило, заключающегося в потере репродуктивных органов с последующей химиолучевой терапией [8].

Кроме того, эти программы не подходят для девочек препубертатного возраста, реабилитация которых в плане нормального фенотипического развития и сохранение будущей фертильности являются актуальной проблемой современной медицины [9]. В связи с этим особенно актуальной является разработка инновационных методов сохранения фертильности для пациенток с гинекологическим раком. Таким пациентам требуется персональная стратегия в выборе оптимального варианта терапии, которая будет определяться совместно онкогинекологом и репродуктологом.

Эпидемиология новообразований репродуктивных органов малого таза

Ежегодно диагностируется почти 100 000 новых случаев гинекологических злокачественных новоо-

бразований, и 15–20% этих случаев приходится на женщин в возрасте до 40 лет [10]. Таким образом, значительное число пациенток, страдающих гинекологическими опухолями, имеют детородный возраст на момент постановки диагноза и еще не выполнили свою репродуктивную функцию. Известно, что 8% рака эндометрия, 12% рака яичников и 40% рака шейки матки встречаются у женщин в репродуктивном периоде [11]. Достижения в области раннего выявления рака и улучшенные протоколы лечения значительно увеличили выживаемость пациентов за последние несколько лет. Так, среди всех видов рака яичников 12% диагностируются у фертильных женщин, и средняя 5-летняя выживаемость при раке яичников составляет 47,4% [12], тогда как общая 5-летняя выживаемость у всех женщин с раком яичников на стадиях 1A и 1B (по FIGO) ⩽44 лет составляет 91,2% [13]. Наиболее распространенным гистологическим типом злокачественных новообразований яичников является эпителиальный, на который приходится 90% случаев [14]. Приблизительно у 80% пациентов с диагнозом эпителиальный рак яичников случается рецидив после стандартного лечения первой линии, которое включает в себя химиотерапию [15]. Не меньшее влияние на состояние резерва яичников имеют другие новообразования, такие как пограничные опухоли яичников и метастатические поражения.

Пограничные опухоли составляют 10–20% всех эпителиальных опухолей яичников, причем треть случаев диагностируется в возрасте до 40 лет [16]. Kyono K. et al. утверждают, что риск метастазирования в яичники от негинекологического рака, по-видимому, выше для рака желудка (55,8%), за которым следует рак толстой кишки (26,6%), рак молочной железы (24,2%), рак легких (23,4%) и лимфома (13,3%); в то время как частота случаев рака тела матки варьируется от 13,1 до 22% [11]. Такой вывод был сформулирован после вскрытия 5571 женщин, у 22,4% из которых были обнаружены метастазы в яичники от негинекологического рака.

Лечение при гинекологических типах раков и опухолях яичников

В большинстве случаев онкогинекологических заболеваний важнейшие органы репродуктивной системы, а именно матка и яичники, радикально удаляются во время оперативного вмешательства [17]. Стандарт медицинской помощи при раке яичников – это гистерэктомия и двустороннее удаление яичников и маточных труб с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией, что полностью исключает возможности женской фертильности [18]. Органосохраняющее хирургическое лечение, направленное на сохранение матки и хотя бы одного яичника, все чаще применяется онкологами при ранних стадиях гинекологического рака у пациентов детородного возраста. Его цель – сохранить функциональность репродуктивных органов, уменьшив радикальность хирургической процедуры, тем самым допуская возможность будущей беременности. Стоит учитывать, что хирургические вмешательства увеличивают риск развития спаечного процесса с вовлечением маточных труб, что также приводит к бесплодию. Кроме того, вариант хирургического лечения с сохранением фертильности подходит только для отдельных случаев, которые определяются стадией, гистологией, степенью и прогностическими факторами заболевания [19].

При поражении яичников сохранение фертильности представляет собой более сложную задачу, учитывая высокий риск рецидивирования онкологического процесса. Прежде всего это относится к пограничным опухолям яичников, характеризующимся высоким риском рецидива и необходимостью повторных операций [17].

Включение в комплексную терапию химиолечения повреждает овариальный резерв пациенток, приводя к повышенному риску преждевременной яичниковой недостаточности и ранней менопаузы, а также к повреждению сосудов внутренних половых органов на фоне влияния токсинов [20]. Препараты цисплатин и карбоплатин, обычно используемые в схемах лечения гинекологических злокачественных новообразований, вызывают повреждение ДНК ооцитов и влияют на ее репликацию. В исследованиях на животных было обнаружено, что препарат паклитаксел, который также применяется в стандартных схемах лечения рака, повреждает зрелые ооциты [21]. Облучение брюшной полости и малого таза может вызвать истощение фолликулярного аппарата, несмотря на проведенную транспозицию яичников, повреждение эндометрия и миометрия, которые на фоне излучения подвергаются фиброзу и атрофии [22].

Несколько международных исследований показали, что адекватное консультирование по поводу сохранения фертильности у онкологических больных связано с улучшением качества жизни женщин, переживших гинекологический рак [2, 3, 23, 24]. Крайне важным является своевременное консультирование пациенток перед лечением онкологического заболевания, которое позволит выбрать наиболее подходящий метод сохранения фертильности.

Транспозиция яичников

Транспозиция яичников оказалась неоценимым методом сохранения функции яичников у пациентов со злокачественными новообразованиями малого таза, требующими облучения [25]. В 2003 г. Сидоренко Ю.С. и соавт. описали хирургическую методику мобилизации сохраненных яичников в процессе комбинированного лечения больных раком шейки матки [26]. Авторы сообщили, что лапароскопическая транспозиция яичников имеет успех в 88,6% в сохранении функции яичников и, безусловно, уменьшает прямое воздействие ионизирующего излучения. Steigrad S. et al. сообщают, что индукция овуляции и извлечение ооцитов могут успешно выполняться на мобилизированных яичниках [27]. В исследовании описывается случай успешной стимуляции яичников у больной раком шейки матки, перенесшей гистерэктомию с транспозицией яичников. 31-летняя женщина прошла курс лучевой и

химиотерапии, однако с помощью заместительной гормональной терапии функция яичников восстановилась. Ей проводилась трансабдоминальная аспирация фолликулов с помощью вагинального датчика. Первые две стимуляции завершились неудачей, однако после третьей и четвертой стимуляции было криоконсервировано 4 эмбриона. Перенос в полость матки трех успешно размороженных эмбрионов был проведен суррогатной матери, в результате которого родились 2 здоровых мальчика.

Однако не все специалисты столь позитивны в отношении эффективности защиты яичников при их транспозиции. Многочисленные исследования свидетельствуют о резком снижении функции яичников, вплоть до истощения, при проведении транспозиции. Авторы объясняют это нарушением кровотока в яичниках при их нетипичном расположении и «неполной» защитой от лучевого повреждения [28]. Кроме того, существуют определенные технические сложности при получении ооцитов.

Контролируемая стимуляция суперовуляции

На сегодняшний день самым эффективным методом сохранения генетического материала является применение программ ВРТ с криоконсервацией ооцитов и/или эмбрионов [29]. Четыре криоконсервированные бластоцисты практически обеспечивают наступление беременности и рождение ребенка [30]. Менее эффективная методика витрификации ооцитов была принята в качестве стандартного метода сохранения фертильности в обновленном руководстве Американского общества клинических онкологов 2013 г. [4]. Были получены высокие показатели выживаемости размороженных женских половых клеток и наступления беременности после их оплодотворения [31]. Так, выживаемость ооцитов после размораживания составила 94%, коэффициент имплантации – 20,4%, а показатели пролонгированной беременности – 46,7% [32]. Сообщается, что частота имплантации при использовании витрифицированных ооцитов составляет 40%, а частота клинической беременности – 55% [33]. Тем не менее стоит информировать о том, что показатели успешной криоконсервации ооцитов у женщин с диагностированным онкологическим заболеванием ниже, чем у здоровых женщин [34].

Есть работы, показывающие возможность проведения стимуляции яичников и их пункции при раке и пограничных опухолях яичников без риска негативного влияния на течение онкологического процесса [35, 36]. Однако большинство специалистов опасаются использовать эти методики при раке яичников и других гинекологических раках, особенно при гормонозависимых опухолях. Кроме того, данный метод не подходит пациенткам со сниженным овариальным резервом и после начала химиотерапии.

В ряде случаев гонадотоксичную терапию необходимо начинать немедленно, и этот факт является основным препятствием в проведении программ предварительного забора ооцитов.

Криоконсервация и аутотрансплантация овариальной ткани

В случае, когда пациентке требуется неотложное онкологическое лечение или противопоказана гормональная стимуляция функции яичников, для сохранения фертильности может быть применен метод криоконсервации овариальной ткани. Этот метод сохранения фертильности предполагает хирургическое извлечение ткани яичника и последующую криоконсервацию [37]. Криоконсервация яичниковой ткани и последующая аутотрансплантация в настоящее время являются единственным доступным способом сохранения фертильности у препубертатных девочек. Когда криоконсервация и хранение ткани яичника выполняются у препубертатных девочек, успешная последующая трансплантация может также привести к индуцированному половому созреванию [38].

Большим преимуществом этого метода является то, что при трансплантации яичниковой ткани восстанавливаются не только шансы на беременность, но и эндокринная функция яичника, а также возможен вариант достижения естественной беременности [39]. Кора яичника содержит преантральные фолликулы, которые более устойчивы к криоповреждению, чем антральные фолликулы, поскольку имеют относительно неактивный метаболизм и лишены метафазного веретена, блестящей оболочки ооцита и корковых гранул [40].

На сегодняшний день родились несколько детей от женщин, зачатых *in vivo* или *in vitro* после реимплантации ткани яичника [41]. Аутотрансплантация размороженных фрагментов кортикального слоя овариальной ткани после достижения ремиссии онкологического заболевания привела к рождению с 2004 г. около 160 детей по всему миру [42]. Продолжительность функционирования трансплантированной ткани яичника еще изучается [43].

Метод криоконсервации овариальной ткани может быть применен и у пациенток с гинекологическими типами рака. Первый случай живорождения с помощью аутотрансплантации яичниковой ткани опубликовал Dittrich R. et al. в 2015 г. [44]. У пациентки была диагностирована серозная аденокарцинома яичника. В возрасте 30 лет ей провели программу криоконсервации ткани яичника, а в возрасте 35 лет была проведена ортотопическая трансплантация. Впоследствии женщина зачала естественным путем и родила здорового ребенка. Также Kristensen S.G. et al. описывают успешное живорождение у пациентки с раком яичника после аутотрансплантации кортикальной ткани [45]. В исследование включена 1 пациентка, у которой в 23 года была диагностирована муцинозная аденокарцинома яичника стадии 1С. После удаления пораженного яичника было решено провести овариэктомию коллатерального яичника с сохранением его кортикального слоя. Через 9 лет после оперативного и химиотерапевтического лечения пациентке произведена гетеротопическая трансплантация 9 кусочков размороженной кортикальной ткани. Через 14 недель восстановился менструальный цикл, после чего про-

ведено 7 циклов стимуляции яичников в протоколах с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Первая беременность завершилась самопроизвольным выкидышем на 8-й неделе от зачатия. В результате переноса 2 эмбрионов в полость матки наступила вторая беременность, которая привела к живорождению двух здоровых мальчиков массой 2700 и 2600 г. Роды были индуцированы на 38–39-й неделе из-за развития преэклампсии. Через 3 месяца после родоразрешения пациентке произведено удаление пересаженной ткани яичника, часть которой была повторно криоконсервирована.

В настоящее время криоконсервация яичника является экспериментальным методом сохранения фертильности в Российской Федерации с рядом ограничений. Одним из основных ограничений применения технологии аутотрансплантации яичниковой ткани является высокий риск метастазирования опухолевых клеток в яичники, имеющий место при многих онкологических заболеваниях, в том числе органов репродуктивной системы [46]. Например, исследования овариальной ткани методом полимеразной цепной реакции у пациенток с острой формой лейкоза показали, что раковые клетки содержат до 50% образцов ткани яичника, что может привести к рецидиву заболевания.

Несомненно, методы криоконсервации ткани яичников с последующей аутотрансплантацией имеют большое будущее, но многие вопросы еще не решены, а опасения, существующие при использовании указанных технологий, не опровергнуты [47].

Дозревание ооцит-кумулюсных комплексов *in vitro*, выделенных из ткани яичников

Технологию криоконсервации овариальной ткани можно использовать совместно с технологией дозревания ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК) *in vitro* (IVM), выделенных из ткани яичников. Незрелые ОКК можно извлекать из видимых антральных фолликулов, затем дозревать в условиях *in vitro* до стадии MII и криоконсервировать путем витрификации [48] или оплодотворить биологическим материалом партнера или донора. Технология IVM ооцитов, полученных после овариэктомии у онкологических пациентов, является достаточно молодой, хотя стандартные протоколы (IVM), основанные на культивировании ОКК в среде, обогащенной гормонами ФСГ, ЛГ и/или ХГЧ, существуют давно и не менялись за последние 25 лет [49].

Во время IVM происходит индукция мейотического созревания ооцитов от стадии профазы I до стадии метафазы II в условиях *in vitro* [50]. Первые данные об этой технологии были опубликованы в 2003 г., когда Revel A. получил антральные фолликулы из яичника *ex vivo* [51]. Последующие работы выявили, что из ткани яичника после овариэктомии можно получить достаточное количество незрелых ооцитов, которое может достигать 174 единиц [52].

Сбор яйцеклеток, полученных *ex vivo,* является предпочтительным по сравнению со сбором *in vivo*, чтобы избежать возможности миграции раковых клеток в прилежащие ткани. Витрифицированные ооциты могут быть непосредственно использованы позже для ЭКО и переноса эмбрионов без какого-либо риска передачи заболевания.

Существующие данные указывают на то, что дети, рожденные после процедуры IVM, имеют нормальный кариотип, нормальный вес и развитие до 2 лет [53] и не имеют серьезных пороков развития [54]. Данный метод сохранения фертильности может быть полезным для пациентов с гинекологическим раком, которым планируется проведение овариэктомии в ходе хирургического этапа лечения. Технология IVM является самым безопасным вариантом сохранения генетического материала для пациентов с раком яичников, поскольку позволяет избежать попадания злокачественных клеток в брюшную полость [8]. Первое живорождение после проведения IVM ооцитов, полученных из ткани яичника, было зарегистрировано в 2013 г. после переноса двухдневного эмбриона через 14 месяцев после проведения овариэктомии [55]. У 21-летней пациентки была диагностирована микропапиллярная серозная карцинома яичника, и после рецидива проведена овариэктомия коллатерального яичника с проведением IVM ооцитов, полученных *ex vivo*. В результате из 4 незрелых ооцитов было криоконсервировано 3 двухдневных эмбриона. Через год были достигнуты еще 2 беременности с использованием программы IVM [56, 57]. Эти случаи показывают эффективность проведения программы IVM у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы.

Немаловажно проводить биопсию трофэктодермы полученных эмбрионов для преимплантационного генетического тестирования (ПГТ-А) методом NGS после IVM ОКК. Это возможно при формировании бластоцисты 5–7-х суток развития. Так, мы опубликовали сообщение о формировании трех бластоцист у 30-летней пациентки с раком молочной железы стадии T1N1M0 без выявления патогенных BRCA-мутаций [58]. Программой сохранения фертильности была выбрана комбинация: IVM полученных ОКК и криоконсервация ткани яичника перед проведением химиотерапии. Была проведена односторонняя овариэктомия и получено 33 незрелых ОКК из яичника. После дозревания получено 12 ооцитов на стадии MII (36,4%), которые были оплодотворены спермой мужа методом ИКСИ. В результате получено 3 бластоцисты и выполнена биопсия трофэктодермы с проведением ПГТ-А. Все 3 бластоцисты оказались эуплоидными и пригодными для переноса в полость матки. Это исследование впервые демонстрирует возможность получения эуплоидных эмбрионов из незрелых ооцитов ткани яичника, а также криоконсервации эуплоидных бластоцист после IVM ооцитов, полученных *ex vivo*.

Технологию дозревания ОКК, выделенных из ткани яичников, в ряде случаев возможно совмещать с методом криоконсервации овариальной ткани. Именно о такой комбинации сообщают Segers I. et al. в своем исследовании, демонстрирующем живорождение после IVM ооцитов из яичника в сочетании с криоконсервацией яичниковой ткани [59]. Программы проводились 77 пациенткам, каждой из которых произведена односторонняя овариэктомия,

и лишь у двух ткань не была криоконсервирована в связи с поражением яичника опухолью. В результате получено 1220 незрелых ОКК, у 64 женщин криоконсервировано 6,7±6,3 ооцита на каждую. У 13 пациенток произведено оплодотворение методом ИКСИ и у 10 – криоконсервировано в среднем 2,0±2,0 эмбриона на каждую. В результате 12 (17%) женщин вернулись в клинику для решения вопроса рождения ребенка после лечения, и у трех программа сохранения фертильности завершилось живорождением трех здоровых младенцев.

Таким образом, технология IVM ооцитов, полученных *ex vivo* из ткани яичника, может проводиться в качестве процедуры сохранения фертильности [33].

Donnez J. et al. сообщают о первом живорождении после аутотрансплантации яичниковой ткани в 2004 г. [60], и с тех пор проведено множество исследований, в которых сообщалось об успешной беременности после трансплантации ткани яичника [60–64]. По данным на 2018 г., было зарегистрировано минимум 87 живорождений в результате криоконсервации и аутотрансплантации яичниковой ткани [45, 65]. Частота наступления беременности после аутотрансплантации криоконсервированной ткани на ортотопических участках оценивается примерно в 30% [66]. Это показывает, что криоконсервация ткани яичника и последующая аутотрансплантация являются многообещающим методом сохранения фертильности, который позволяет женщинам, страдающим раком, родить здорового ребенка после выздоровления. Безопасность трансплантации ткани яичников имеет первостепенное значение для молодых онкологических больных, и необходимо соблюдать большую осторожность. Особенно это актуально при раке яичников, когда риск включает не только повторное внедрение злокачественных клеток, но и развитие основного заболевания в ткани после трансплантации [67]. В литературе сообщалось о двух беременностях после трансплантации размороженной ткани яичников у больных раком яичников [44, 45]. В обоих случаях пересаженная ткань яичника была удалена вскоре после родов по соображениям безопасности. Та же стратегия может быть предложена пациентам с пограничными опухолями яичников.

Заключение

Важно принимать во внимание сохранение фертильности у женщин, страдающих онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы. Данная патология может привести таких пациентов к хирургическому бесплодию, преждевременному истощению фолликулярного аппарата яичников после лучевой или химиотерапии, в итоге – к невозможности реализовать свою репродуктивную функцию. Это зачастую приводит к психоэмоциональным расстройствам и нежеланию бороться за излечение онкологического заболевания.

Несомненно, в помощь онкологическим пациентам необходимо приложить совместные усилия онкологам, гинекологам и репродуктологам с привлечением и других междисциплинарных специалистов.

Современные методы сохранения фертильности внушают чувство оптимизма и доверия на основе экспериментальных технологий, которые продолжают разрабатываться специалистами всего мира. Золотым стандартом сохранения фертильности является криоконсервация ооцитов или эмбрионов после контролируемой стимуляции яичников. В случае, когда данный метод не может быть использован для определенной группы пациентов, могут быть предложены программы IVM и криоконсервации овариальной ткани. Комбинация IVM и криоконсервации ткани яичников обеспечит не только эффективную реализацию репродуктивной функции, но и качество социальной жизни молодых пациенток.

Данный обзор литературы демонстрирует варианты методов сохранения фертильности у женщин с гинекологическим раком. Каждый из этих методов потенциально может привести к рождению здорового ребенка. Для сохранения генетического материала у онкологических пациентов требуется комплексная работа различных специалистов, в частности, в области онкологии, репродукции, а также психологии.

Литература/References

1. *Vitale S.G., La Rosa V.L., Rapisarda A.M., Laganà A.S.* Psychology of infertility and assisted reproductive treatment: the Italian situation. J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2017; 38(1): 1-3. https://dx.doi.org/10.1080/0167482X.2016.1244184.
2. *Angarita A.M., Johnson C.A., Fader A.N., Christianson M.S.* Fertility preservation: a key survivorship issue for young women withc. Front. Oncol. 2016; 6: 102. https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2016.00102.
3. *Letourneau J.M., Ebbel E.E., Katz P.P., Katz A., Ai W.Z., Chien A.J.* et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. Cancer. 2012; 118(6): 1710-7. https://dx.doi.org/10.1002/cncr.26459.
4. *Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N., Brennan L., Magdalinski A.J., Partridge A.H.* et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J. Clin. Oncol. 2013; 31(19): 2500-10. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678.
5. *Forman E.J., Anders C.K., Behera M.A.* Pilot survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. J. Reprod. Med. 2009; 54(4): 203-7.
6. *Fisch B., Abir R.* Fem013ale fertility preservation: past, present and future. Reproduction. 2018; 156(1): F11-27. https://dx.doi.org/10.1530/REP-17-0483.
7. *Cakmak H., Rosen M.* Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2015; 27: 215-21. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000180.
8. *Park C.W., Lee S.H., Yang K.M., Lee I.H., Lim K.T., Lee K.H., Kim T.J.* Cryopreservation of in vitro matured oocytes after ex vivo oocyte retrieval from gynecologic cancer patients undergoing radical surgery. Clin. Exp. Reprod. Med. 2016; 43(2): 119-25. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2016.43.2.119.
9. *Dinikina Yu., Belogurova M., Zaritskey A., Govorov I., Tsibizova V., Gamzatova Z., Pervunina T., Komlichenko E.* Ovarian tissue cryopreservation in prepubertal patients with oncological diseases: multidisciplinary approach and outcomes. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021; 34(14): 2391-8. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1666364.
10. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2015. CA Cancer J. Clin. 2015; 65(1): 5-29. https://dx.doi.org/10.3322/caac.21254.
11. *Kyono K., Doshida M., Toya M., Sato Y., Akahira J., Sasano H.* Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5,571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan. Fertil. Steril. 2010; 93(7): 2429-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.031.

12. https://www.cancer.gov/types/ovarian
13. American Cancer Society. 2016. Available at: http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/index Accessed 02.04.18.
14. *McCorkle R., Pasacreta J., Tang S.T.* The silent killer: Psychological issues in ovarian cancer. Holist. Nurs. Pract. 2003; 17(6): 300-8. https://dx.doi.org/10.1097/00004650-200311000-00005.
15. National Cancer Institute. Recurrent or persistent ovarian epithelial cancer treatment. 2014. Available at: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ ovari-anepithelial/HealthProfessional/page6
16. *Skirnisdottir I., Garmo H., Wilander E., Holmberg L.* Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. Int. J. Cancer. 2008; 123(8): 1897-901. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.23724.
17. *Gershenson D.M.* Fertility-sparing surgery for malignancies in women. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2005; (34): 43-7. https://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgi011.
18. *Ditto A., Bogani G., Martinelli F., Raspagliesi F.* Fertility-sparing surgery in high-risk ovarian cancer. J. Gynecol. Oncol. 2015; 26(4): 350-1. https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2015.26.4.350.
19. *Bentivegna E., Maulard A., Miailhe G., Gouy S., Morice P.* Gynaecologic cancer surgery and preservation of fertility. J. Visc. Surg. 2018; 155(Suppl. 1): S23-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2018.03.001.
20. *Taylan E., Oktay K.* Fertility preservation in gynecologic cancers. Gynecol. Oncol. 2019; 155(3): 522-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.09.012.
21. *Wang T.H., Wang H.S., Soong Y.K.* Paclitaxel-induced cell death: where the cell cycle cycle and apoptosis come together. Cancer. 2000; 88(11): 2619-28. https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20000601)88:11<2619::aid-cncr26>3.0.co;2-j.
22. *Arrivé L., Chang Y.C., Hricak H., Brescia R.J., Auffermann W., Quivey J.M.* Radiation-induced uterine changes: MR imaging. Radiology. 1989; 170(1, Pt.1): 55-8. https://dx.doi.org/10.1148/radiology.170.1.2909120.
23. *Reh A.E., Lu L., Weinerman R., Grifo J., Krey L., Noyes N.* Treatment outcomes and quality-of-life assessment in a university-based fertility preservation program: results of a registry of female cancer patients at 2 years. J. Assist. Reprod. Genet. 2011; 28(7): 635-41. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-011-9559-z.
24. AIOM: Scientific Documents [Internet]. Milan: Italian Association of Medical Oncology; 2017. Guidelines "Preservation of fertility in cancer patients". 2015. [cited 2016 Dec 1]; [about 2 screens].
25. *Gubbala K., Laios A., Gallos I., Pathiraja P., Haldar K., Ind T.* Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. J. Ovarian Res. 2014; 7: 69. https://dx.doi.org/10.1186/1757-2215-7-69.
26. *Сидоренко Ю.С., Нородо Г.А., Левченко О.Е., Крузе П.А.* Сохранение функции яичников в процессе комбинированного лечения рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012; 1: 113-6. [Sidorenko Yu.S., Nerodo G.A., Levchenko O.E., Kruse P.A. Preservation of ovarian function in the course of combined treatment of cervical cancer. Tumors of the female reproductive system. 2012; 1: 113-6. (in Russian)].
27. *Steigrad S., Hacker N.F., Kolb B.* In vitro fertilization surrogate pregnancy in a patient who underwent radical hysterectomy followed by ovarian transposition, lower abdominal wall radiotherapy, and chemotherapy. Fertil. Steril. 2005; 83(5): 1547-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.093.
28. *Hoekman E.J., Broeders E., Louwe L.A., Nout R.A., Jansen F.W., de Kroon C.D.* Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: a systematic review. Eur. J. Surg. Oncol. 2019; 45(8): 1328-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.017.
29. *De Vos M., Smitz J., Woodruff T.* Fertility preservation in women with cancer. Lancet. 2014; 384(9950): 1302-10. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60834-5.
30. *Назаренко Т.А., Сухих Г.Т., Мишиева Н.Г.* Бесплодие и возраст. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 266с. [Nazarenko T.A., Sukhikh G.T., Mishieva N.G. Infertility and age. M.: MEDpress-inform; 2014. 266 p. (in Russian)].
31. *Katayama K.P., Stehlik J., Kuwayama M., Kato O., Stehlik E.* High survival rate of vitrified human oocytes results in clinical pregnancy. Ferti. Steril. 2003; 80(1): 223-4. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00551-x.
32. *Fain-Kahn V., Poirot C., Uzan C., Prades M., Gouy S., Genestie C.* et al. Feasibility of ovarian cryopreservation in borderline ovarian tumours. Hum. Reprod. 2009; 24(4): 850-5. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/den459.
33. *Pavone M.E., Confino R., Steinberg M.* Female fertility preservation: a clinical perspective. Minerva Ginecol. 2016; 68(4): 458-65.
34. *Anderson R.A., Amant F., Braat D., D'Angelo A., Chuva de Sousa Lopes S.M., Demeestere I.* et al.; ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation. ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum. Reprod. Open. 2020; 2020(4): hoaa052.
35. *Gemmell L.C., Wright J.D., Brady P.C.* Triple stimulation (TriStim) before bilateral oophorectomy in a young woman with ovarian cancer: a case report and review of the literature. Fertil. Res. Pract. 2020; 6: 17. https://dx.doi.org/10.1186/s40738-020-00087-y.
36. *Filippi F., Martinelli F., Somigliana E., Franchi D., Raspagliesi F., Chiappa V.* Oocyte cryopreservation in two women with borderline ovarian tumor recurrence. J. Assist. Reprod. Genet. 2020; 37(5): 1213-6. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-01733-6.
37. *Donnez J., Dolmans M.M.* Fertility preservation in women. N. Engl. J. Med. 2017; 377(17): 1657-65. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1614676.
38. *Silber S.* Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: scientific implications. J. Assist. Reprod. Genet. 2016; 33(12): 1595-603. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-016-0814-1.
39. *Silber S., Kagawa N., Kuwayama M., Gosden R.* Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation. Fertil. Steril.t 2010; 94(6): 2191-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.073.
40. *Dittrich R., Mueller A., Maltaris T., Hoffmann I., Magener A., Oppelt P.G.* et al. Hormonal and histologic findings in human cryopreserved ovarian autografts. Fer-til. Steril. 2009; 91(4, Suppl.):1503-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.023.
41. *Donnez J., Silber S., Andersen C.Y., Demeestere I., Piver P., Meirow D.* et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. Ann. Med. 2011; 43(6): 437-50. https://dx.doi.org/10.3109/07853890.2010.546807.
42. *Donnez J., Dolmans M.-M.* Transplantation of ovarian tissue. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28(8): 1188-97.
43. *Jensen A.K., Kristensen S.G., Macklon K.T., Jeppesen J.V., Fedder J., Ernst E.* et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. Hum. Reprod. 2015; 30(12): 2838-45. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev230.
44. *Dittrich R., Hackl J., Lotz L., Hoffmann I., Beckmann M.W.* Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. Fertil. Steril. 2015; 103(2): 462-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.045.
45. *Kristensen S.G., Giorgione V., Humaidan P., Alsbjerg B., Bjørn A.-M.B., Ernst E., Andersen C.Y.* Fertility preservation and refreezing of transplanted ovarian tissue – a potential new way of managing patients with low risk of malignant cell recurrence. Fertil. Steril. 2017; 107(5): 1206-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.017.
46. *Meirow D.* Fertility preservation in cancer patients using stored ovarian tissue: clinical aspects. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2008; 15(6): 536-47. https://dx.doi.org/10.1097/MED.0b013e32831a44a8.
47. *Kim S., Lee Y., Lee S., Kim T.* Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer. Obstet. Gynecol. Sci. 2018; 61(4): 431-42. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2018.61.4.431.
48. *Fatemi H.M., Kyrou D., Al-Azemi M., Stoop D., De Sutter P., Bourgain C., Devroey P.* Ex-Vivo oocyte retrieval for fertility preservation. Fertil. Steril. 2011; 95(5): 1787.e15-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.023.
49. *Trounson A., Wood C., Kausche A.* In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. Fertil. Steril. 1994; 62(2): 353-62. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56891-5.
50. *De Vos M., Smitz J., Thompson J.G., Gilchrist R.B.* The definition of IVM is clear – variations need defining. Hum. Reprod. 2016; 31(11): 2411-5. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew208.

51. *Revel A.* Oocyte collection during cryopreservation of the ovarian cortex. Fertil. Steril. 2003; 79(5): 1237-9. 10.1016/S0015-0282(02)04963-4.
52. *Cha K.Y., Koo J.J., Ko J.J., Choi D.H., Han S.Y., Yoon T.K.* Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. Fertil. Steril. 1991; 55(1): 109-13. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54068-0.
53. *Söderström-Anttila V., Salokorpi T., Pihlaja M., Serenius-Sirve S., Suikkari A.-M.* Obstetric and perinatal outcome and preliminary results of development of children born after in vitro maturation of oocytes. Hum. Reprod. 2006; 21(6): 1508-13. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei503.
54. *Shu-Chi M., Jiann-Loung H., Yu-Hung L., Tseng-Chen S., Ming-I L., Tsu-Fuh Y.* Growth and development of children conceived by in vitro maturation of human oocytes. Early Hum. Dev. 2006; 82(10): 677-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.01.012.
55. *Prasath E.B., Chan M.L., Wong W.H., Lim C.J., Tharmalingam M.D., Hendricks M., Loh S.F., Chia Y.N.* First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. Hum. Reprod. 2014; 29(2): 276-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det420.
56. *Segers I., Mateizel I., Van Moer E., Smitz J., Tournaye H., Verheyen G., De Vos M.* In vitro maturation (IVM) of oocytes recovered from ovariectomy specimens in the laboratory: a promising "ex vivo" method of oocyte cryopreservation resulting in the first report of an ongoing pregnancy in Europe. J. Assist. Reprod. Genet. 2015; 32(8): 1221-31. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-015-0528-9.
57. *Uzelac P.S., Delaney A.A., Christensen G.L., Bohler H.C.L., Nakajima S.T.* Live birth following in vitro maturation of oocytes retrieved from extracorporeal ovarian tissue aspiration and embryo cryopreservation for 5 years. Fertil. Steril. 2015; 104(5): 1258-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1148.
58. *Kirillova A., Kovalskaya E., Brovkina O., Ekimov A., Bunyaeva E., Gordiev M., Mishieva N., Nazarenko T., Abubakirov A., Sukikh G.* Cryopreservation of euploid blastocysts obtained after fertilization of in vitro matured ovarian tissue oocytes: a case report. J. Assist. Reprod. Genet. 2020; 37(4): 905-11. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-01729-2.
59. *Segers I., Bardhi E., Mateizel I., Van Moer E., Schots R., Verheyen G., Tournaye H., De Vos M.* Live births following fertility preservation using *in-vitro* maturation of ovarian tissue oocytes. Hum. Reprod. 2020; 35(9): 2026-36. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa175.
60. *Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D., Jadoul P., Pirard C., Squifflet J.* et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet. 2004; 364(9443):1405-10. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17222-X.
61. *Silber S.J., Lenahan K.M., Levine D.J., Pineda J.A., Gorman K.S., Friez M.J.* et al. Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure. N. Engl. J. Med. 2005; 353(1): 58-63. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043157.
62. *Meirow D., Levron J., Eldar-Geva T., Hardan I., Fridman E., Zalel Y.* et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N. Engl. J. Med. 2005; 353(3): 318-21. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc055237.
63. *Demeestere I., Simon P., Emiliani S., Delbaere A., Englert Y.* Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. Oncologist. 2007; 12(12): 1437-42. https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-12-1437.
64. *Andersen C.Y., Rosendahl M., Byskov A.G., Loft A., Ottosen C., Dueholm M.* et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. Hum. Reprod. 2008; 23(10): 2266-72. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/den244.
65. *Jensen A.K., Macklon K.T., Fedder J., Ernst E., Humaidan P., Andersen C.Y.* 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen- thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. J. Assist. Reprod. Genet. 2017; 34: 325-36. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-016-0843-9.
66. *Dolmans M.-M., Jadoul P., Gilliaux S., Amorim C.A., Luyckx V., Squifflet J.* et al. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. J, Assist, Reprod, Genet, 2013; 30(3): 305-14. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-013-9952-x.
67. *Chan J.L., Wang E.T.* Oncofertility for women with gynecologic malignancies. Gynecol. Oncol. 2017; 144(3): 631-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.013.

Поступила 12.03.2021
Принята в печать 09.06.2021
Received 12.03.2021
Accepted 09.06.2021

Сведения об авторах:
Буняева Екатерина Святославовна, аспирант 1-го гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ. Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: es_bunyaeva@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кириллова Анастасия Олеговна, к.б.н., с.н.с. 1-го гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ. Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: a_kozyreva@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Хабас Григорий Николаевич, к.м.н., заведующий отделением инновационной онкологии и гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ. Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: khabas@list.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Абубакиров Айдар Назимович, к.м.н., заведующий 1-м гинекологическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ. Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: a_abubakirov@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Мишиева Нона Годовна, д.м.н., в.н.с. 1-го гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ. Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: n_mishieva@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Ekaterina S. Bunyaeva, PhD student at 1st Gynecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel: +7(495)531-44-44. E-mail: es_bunyaeva@mail.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anastasia O. Kirillova, PhD (Bio Sci), Senior Researcher at the 1st Gynecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel: +7(495)531-44-44. E-mail: a_kozyreva@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Grigory N. Khabas, PhD, Chief of the Department of Innovative Oncology and Gynecology, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel: +7(495)531-44-44. E-mail: khabas@list.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Aidar N. Abubakirov, PhD, Chief of the 1st Gynecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel: +7(495)531-44-44. E-mail: a_abubakirov@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Nona G. Mishieva, Dr. Med. Sci., Senior Researcher at the 1st Gynecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel: +7(495)531-44-44. E-mail: n_mishieva@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

Г.А. ВЛАСОВА[1], С.Г. ПЕРМИНОВА[1], Н.М. КОШЕЛЕВА[2], М.А. ВЕЮКОВА[1]

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия

Цель. *Провести систематический анализ данных, имеющихся в мировой литературе, относительно влияния различных групп препаратов, применяемых при терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), на состояние женской и мужской репродуктивной системы, а также методов сохранения репродуктивной функции у данного контингента больных.*

Материалы и методы. *В обзор включены отечественные и зарубежные публикации системы Pubmed по данной теме за 2010–2020 гг.*

Результаты. *Проанализированы литературные данные о влиянии таких препаратов, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), циклофосфамид (ЦФ), метотрексат (МТ), микофенолата мофетил (ММФ), азатиоприн (АЗА), сульфасалазин (ССЗ), гидроксихлорохин (ГХ), лефлуномид и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) на состояние женской и мужской репродуктивной системы. Для части препаратов изучено возможное тератогенное воздействие при их применении во время беременности. Также проанализировано применение методик сохранения репродуктивной функции у больных с ИВРЗ.*

Заключение. *Единственным препаратом, отрицательное влияние которого на женскую и мужскую репродуктивную функцию достоверно доказано, является ЦФ. Обсуждается отрицательное влияние МТ и ингибитора фактора некроза опухоли альфа на состояние мужской репродуктивной системы; а также тератогенное воздействие ММФ и лефлуномида во время беременности. Влияние других групп препаратов остается спорным и требует дальнейшего исследования. Вопрос разработки и внедрения в клиническую практику индивидуальных подходов к сохранению репродуктивной функции у данного контингента больных также требует дальнейшего изучения.*

Ключевые слова: *иммуновоспалительные ревматические заболевания, бесплодие, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, гонадотоксичная терапия, снижение овариального резерва, преждевременная недостаточность яичников, криоконсервация ооцитов/эмбрионов, программы ВРТ.*

Вклад авторов: Власова Г.А., Перминова С.Г., Кошелева Н.М., Веюкова М.А.: обзор публикаций, анализ данных, написание текста рукописи.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование. Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Для цитирования: Власова Г.А., Перминова С.Г., Кошелева Н.М., Веюкова М.А. Влияние терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний на репродуктивную функцию. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 53-60
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.53-60

©A group of authors, 2021

G.A. VLASOVA[1], S.G. PERMINOVA[1], N.M. KOSHELEVA[2], M.A. VEYUKOVA[1]

IMPACT OF THERAPY FOR IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC DISEASES ON REPRODUCTIVE FUNCTION

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective. *To carry out a systematic analysis of the data available in the world literature on the effects of various groups of drugs used in therapy for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) on the female and male reproductive system, as well as methods to preserve reproductive function in this patient contingent.*

Materials and methods. *The review includes Russian and foreign publications available in Pubmed on this topic over 2010–2020.*

Results. *The authors analyze the data available in the literature on the effects of drugs, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids (GCs), cyclophosphamide (CP), methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF), azathioprine (AZA), sulfasalazine (SUL), hydroxychloroquine (HC), leflunomide, and biological agents (BAs) on the female and male reproductive system. The possible teratogenic effects of some of these drugs used during pregnancy were studied. Procedures to preserve reproductive function were also analyzed in patients with IMIRDs.*

Conclusion. *CP is the only drug, the negative effect of which on female and male reproductive function was significantly proven. The negative effect of MTX and a tumor necrosis factor-α inhibitor on the male reproductive system and also the teratogenic effects of MMF and leflunomide during pregnancy are discussed. The effect of other drug groups remains controversial and requires further investigation. The design and clinical introduction of individual approaches to preserving reproductive function in this patient group also require further study.*

Keywords: *immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, infertility, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, gonadotoxic therapy, diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, oocyte/embryo cryopreservation, ART programs.*

Authors' contributions. Vlasova G.A., Perminova S.G., Kosheleva N.M., Veyukova M.A.: review of publications; data analysis, writing the text of the manuscript.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Financing. The article has been prepared without financial support.

For citation: Vlasova G.A., Perminova S.G., Kosheleva N.M., Veyukova M.A. Impact of therapy for autoimmune rheumatic diseases on reproductive function. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 53-60 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.53-60

Аутоиммунные заболевания являются обширной гетерогенной группой заболеваний, развивающихся вследствие нарушения иммунной реактивности организма. К аутоиммунным заболеваниям относят иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ). В основе их патогенеза лежит патологическое иммуноспецифическое образование комплексов антиген–антитело, способных приводить к повреждению различных тканей организма. Среди ИВРЗ выделяют около 100 нозологий, а наибольшую распространенность представляют такие заболевания, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ) и спондилоартриты [1]. Течение ряда ИВРЗ способно оказывать негативное воздействие на мужскую и женскую фертильность. Зачастую ИВРЗ развиваются у молодых женщин, что обусловлено влиянием женских половых гормонов на развитие аутоиммунных процессов [2]. В связи с этим отрицательное воздействие данной группы заболеваний на репродуктивную функцию наиболее изучено у женщин. Так, репродуктивные проблемы пациенток с РА наиболее часто проявляются наличием первичного и вторичного бесплодия (на фоне уже имеющегося заболевания), а для больных СКВ характерно невынашивание беременности, а именно самопроизвольное ее прерывание на разных сроках гестации [3].

Важным аспектом в вопросе репродуктивного здоровья пациентов с ИВРЗ является влияние терапии основного заболевания. Цитотоксические препараты наиболее часто применяются при лечении онкологических больных, однако препараты данной группы также нередко используются и при ИВРЗ [4]. Хроническое волнообразное течение аутоиммунных процессов с тяжелыми системными обострениями диктует необходимость назначения лекарственных препаратов, обладающих гонадотоксичной активностью у женщин репродуктивного возраста, нередко при ювенильном начале заболевания. При этом определенные препараты могут применяться годами или даже десятилетиями, достигая больших кумулятивных доз [5]. В то время как механизмы влияния отдельных препаратов на репродуктивную систему достаточно изучены, воздействие большинства из них является спорным и требует дальнейшего изучения.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой неселективные или селективные ингибиторы циклооксигеназы 1 и 2 типа (ЦОГ1 и ЦОГ2). Препараты данной группы наиболее часто используются при ИВРЗ, в основном в качестве противовоспалительной терапии при аутоиммунных артропатиях. Следует отметить, что применение НПВП может быть очень длительным и достигать высоких кумулятивных доз. Нередко пациенты самостоятельно меняют частоту приема и дозировку данных препаратов. Прием определенных доз НПВП ингибирует синтез простагландинов и препятствует разрыву стенки преовуляторного фолликула и высвобождению ооцита. Данный патологический процесс известен как синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ). В ходе исследования, в котором приняли участие здоровые женщины и пациентки с воспалительными артропатиями, было показано, что синдром ЛНФ значительно чаще встречался среди женщин с соматической патологией (от 50 до 100%).

Было установлено, что все пациентки этой группы получали высокие дозы диклофенака натрия, напроксена, индометацина, мелоксикама, пироксикама или рофекоксиба в преовуляторной фазе цикла. В исследовании Micu et al. приняли участие 14 пациенток с ИВРЗ, 29 пациенток с невоспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата и 449 соматически здоровых женщин. Синдром ЛНФ превалировал в группе пациенток, получавших НПВП, – 35,6%, тогда как его распространенность среди женщин контрольной группы составила лишь 3,4% [6]. Интересно отметить, что среди пациенток, получавших НПВП, частота развития синдрома была значительно выше у тех, кто получал селективный ингибитор ЦОГ2 – эторикоксиб, в отличие от неселективных ингибиторов ЦОГ, таких как диклофенак натрия, ибупрофен или кетопрофен [7]. Также существуют данные об отрицательном влиянии НПВП на процессы децидуализации и имплантации эмбриона в полость матки [8].

Имеющиеся данные о влиянии НПВП на функцию гонад у мужчин ограничены. В одном исследовании 1376 мужчин с нормальными показателями спермограммы, которые принимали НПВП не менее 6 месяцев, наблюдалось дозозависимое уменьшение объема спермы, концентрации сперматозоидов, снижение их качества и подвижности [9]. В других исследованиях были изучены эффекты различных фармакологических доз парацетамола, аспирина и индометацина на тестикулярные клетки взрослого человека. Несмотря на то что данные лекарственные препараты вызывали как антиандрогенные, так и антипростагландиновые эффекты в клетках яичка, они практически не оказывали влияния на продукцию β-ингибина в тестикулярных клетках [10]. Представление о влиянии НПВП на фертильность мужчин с ревматическими заболеваниями остается противоречивым.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды (ГК) по длительности действия делятся на препараты короткого и среднего действия. В части исследований предполагается отрицательное влияние высоких доз ГК на функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы как у женщин, так и у мужчин [11]. В связи с тем, что ГК способны взаимодействовать с гормональными рецепторами в клетках яичников и яичек, также считается, что они могут оказывать отрицательное воздействие на гонады напрямую. Длительное лечение высокими дозами ГК может ингибировать продукцию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, необходимых для овуляции, и приводить к нарушению менструального цикла. В ходе исследования, проведенного среди женщин с РА, было показало, что применение триамцинолона приводит к подавлению пика ЛГ в середине цикла и, таким образом, препятствует процессу овуляции [12]. Дозировка принимаемого преднизолона, составившая более 7,5 мг/сут, у пациенток с РА была ассоциирована с более длительным периодом до наступления беременности по сравнению с женщинами, которые получали аналогичный препарат в меньшей дозе [13]. Несмотря на то что у женщин с СКВ такая связь не была установлена, часть пациенток, получавших пульс-терапию преднизолоном в анамнезе, указывали на нарушение менструального цикла [14].

У мужчин высокие дозы ГК способны приводить к снижению уровня тестостерона и концентрации сперматозоидов [15]. Однако влияние длительного применения относительно низких (менее 10 мг в день) или более высоких (более 10 мг в день) доз преднизолона на функцию яичек у мужчин с ревматическим заболеванием до конца не изучено.

Циклофосфамид

Циклофосфамид (ЦФ) относится к группе алкилирующих агентов и обладает выраженным цитостатическим эффектом. Препарат используется при осложненном течении ИВРЗ, например при гломерулонефрите или поражении центральной нервной системы у пациентов с СКВ. В исследовании 2019 г. Nguyen Q.N. et al. продемонстрировали в экспериментальных моделях на мышах, что повреждение ДНК ооцитов при использовании ЦФ происходит в фолликулах на различных стадиях фолликулогенеза. В частности, алкилирующие агенты вызывают апоптоз ооцитов примордиальных фолликулов [16].

Применение ЦФ у женщин способно вызвать стойкую аменорею, а также выраженное снижение овариального резерва, которое зависит от дозы препарата, продолжительности его приема и возраста пациентки [17]. Отмечено, что при приеме ЦФ частота развития аменореи увеличивается с возрастом и составляет 12% среди пациенток до 25 лет, 27% среди пациенток от 26 до 30 лет и 62% среди пациенток старше 31 года [18]. Средняя длительность применения ЦФ, ассоциированная с наступлением аменореи, составляет 4 месяца [19]. Однако в условиях восстановления менструальной функции после окончания терапии возможно наступление самопроизвольной беременности с благоприятным исходом [20]. Негативное влияние терапии ЦФ на состояние овариального резерва является дозозависимым. В ходе исследования, в котором приняли участие 216 пациенток с СКВ (48 из которых получали ЦФ), наиболее выраженное снижение уровня антимюллерова гормона (АМГ) было зафиксировано у пациенток с терапией ЦФ в анамнезе. При этом значение уровня гормона оказалось обратно пропорциональным получаемой дозе препарата. На каждые 10 г увеличения кумулятивной дозы ЦФ уровень АМГ уменьшался на 0,74 нг/мл [21]. Среди женщин с СКВ в возрасте старше 30 лет был определен крайне высокий риск развития преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) в случае применения ЦФ в суммарной дозе более 10 г/м^2 [22]. Частота развития ПНЯ при приеме ЦФ распределяется следующим образом: менее 50% – среди пациенток моложе 30 лет, около 60% – среди пациенток от 30 до 40 лет [23]. В исследовании Silva et al. сообщается о случаях снижения овариального резерва у девочек с СКВ,

получавших ЦФ до полового созревания, у которых ПНЯ развивалась в 11% случаев [24]. В ряде исследований также показано, что риск развития ПНЯ напрямую зависит от возраста пациентки, стадии полового развития на момент начала терапии, а также от кумулятивной дозы препарата [6].

У мужчин ЦФ нарушает подвижность, число и морфологию сперматозоидов. Азооспермия наблюдается через 2–3 месяца после начала лечения и может быть обратима только через несколько месяцев после прекращения приема препарата [25]. У мальчиков до полового созревания показано отрицательное воздействие препарата на сперматогенез. Риск развития мужского бесплодия повышается с увеличением суммарной дозы ЦФ и продолжительности лечения [26]. В ходе исследования Tainio J. et al., проведенного в 2014 г., было показано, что у мужчин применение ЦФ в кумулятивной дозе более 7,5 г приводит к высокому риску развития бесплодия. Нормализация параметров спермограммы происходит примерно в 70% случаев, если суммарная доза введенного препарата не превышает 7,5 г, и только в 10% случаев, если доза препарата была выше 7,5 г [27].

Метотрексат

Метотрексат (МТ) относится к препаратам антиметаболического ряда и используется для лечения поражений опорно-двигательного аппарата при ИВРЗ, онкологических, дерматологических, желудочно-кишечных заболеваниях в дозировке 5–30 мг до 1 г в неделю. Известен также абортивный эффект препарата, который может быть использован с целью прерывания внематочной беременности. При анализе возможных эффектов МТ на фертильность необходимо учитывать дозировку и способ введения препарата [6]. При оценке уровня АМГ у больных РА, получавших МТ парентерально в средней дозе 20 мг/неделю в течение 6 месяцев, было установлено, что уровень АМГ пациенток основной группы был сопоставим с уровнем гормона соматически здоровых женщин группы контроля [28]. Однако в ходе исследования, проведенного в 2020 г., у 40 пациенток репродуктивного возраста с РА, получавших МТ в средней дозе 12,5 мг/неделю, был отмечен более высокий уровень ФСГ по сравнению с пациентками группы контроля. Известно, что повышенный уровень ФСГ является одним из индикаторов снижения овариального резерва. Также было отмечено, что уровень ФСГ имеет значимую положительную корреляцию с активностью РА, кумулятивной дозой и продолжительностью терапии МТ [29].

Данные о возможном влиянии МТ на мужскую фертильность противоречивы. Олигозооспермия и азооспермия были диагностированы у мужчин, получавших МТ в качестве одного из препаратов цитотоксической комбинированной терапии при онкологических заболеваниях [30]. В другом исследовании приняли участие 26 мужчин с псориазом, которые получали 25 мг МТ еженедельно. Оценка фертильности была проведена с помощью анализа спермограммы, гистологического исследования ткани яичка и сперматогенной активности. Неблагоприятных воздействий препарата на фертильность выявлено не было [31].

Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил (ММФ) – иммуносупрессивный препарат цитостатического механизма действия. Препарат является морфолиноэтиловым эфиром микофеноловой кислоты, продуцируемой грибком *Penicillium stoloniferum*. Препарат широко применяется в трансплантологии, а также у больных ИВРЗ, в частности при СКВ с явлениями нефропатии [6]. В одном исследовании было продемонстрировано, что уровни АМГ пациенток с СКВ, которые получали ММФ в анамнезе, были сопоставимы с показателями соматически здоровых женщин группы контроля [32]. Однако следует отметить, что применение препарата во время беременности потенциально опасно для плода. В экспериментальных моделях на крысах было показано, что ММФ способен проникать через плацентарный барьер и вызывать выраженный тератогенный эффект. Токсическое действие препарата особенно выражено при его применении в I триместре беременности. У женщин, которые принимали ММФ во время беременности, были зафиксированы повышенный риск самопроизвольного прерывания беременности (от 32 до 45%), а также высокая частота возникновения черепно-лицевых пороков развития плода (ММФ-ассоциированная эмбриопатия) [32]. Существуют данные об отрицательном воздействии ММФ во второй половине беременности. Препарат способен вызвать аномалии в системе кроветворения плода и новорожденного. В случае наступления беременности прием ММФ должен быть немедленно прекращен, а в случае планирования беременности следует отменить препарат не менее чем за 1,5 месяца до предполагаемого зачатия [33].

Азатиоприн

Азатиоприн (АЗА) – иммунодепрессант, который используется для лечения ИВРЗ, воспалительных заболеваний кишечника и других аутоиммунных патологий. Даже при длительном применении АЗА не оказывает значительного влияния ни на женскую, ни на мужскую фертильность [34]. Несколько исследований, включая метаанализ, подтвердили отсутствие тератогенного воздействия при приеме АЗА. Однако препарат способен повлиять на эритропоэз и повышать риск инфекционных осложнений у новорожденных, матери которых принимали данный препарат во время беременности [35].

Сульфасалазин

Сульфасалазин (ССЗ) относится к группе сульфаниламидных препаратов и применяется для лечения спондилоартритов и серонегативного РА, а также воспалительных заболеваний кишечника [6].

Доказано, что ССЗ не оказывает отрицательного влияния на женскую репродуктивную функцию, а также не обладает тератогенным эффектом [36].

Среди мужчин, принимавших ССЗ, были зафиксированы высокая частота транзиторной олиго- и астенозооспермии, а также изменения морфологических параметров сперматозоидов. При этом уровни половых стероидов и гонадотропинов в крови исследуемых не изменяются. После терапии ССЗ среднее время восстановления нормальных параметров спермограммы составляет примерно 1–3 месяца. Предполагается, что за отрицательное влияние препарата на сперматогенез отвечает сульфапиридиновый фрагмент ССЗ. Данное предположение было обосновано тем, что замена ССЗ месалазином у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника приводила к улучшению качества сперматозоидов [37].

Гидроксихлорохин

Гидроксихлорохин (ГХ) – противомалярийный препарат, который используется в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с другими препаратами для предотвращения обострений у пациентов с СКВ, а также при РА. Данные о неблагоприятном влиянии ГХ как на женскую, так и на мужскую репродуктивную систему отсутствуют. ГХ способен проникать через плаценту и теоретически может накапливаться в увеальном тракте плода. Однако до настоящего времени не было сообщений о врожденных пороках развития у детей, чьи матери принимали препарат для лечения СКВ во время беременности. Систематический обзор пяти крупных исследований, включивших 251 новорожденного от матерей, получавших ГХ во время беременности, не выявил аномалий развития детей [38]. Parke A. et. al. пришли к выводу, что во время беременности безопаснее продолжать лечение ГХ, чем прекращать его из-за существующего риска обострения заболевания [39]. В ходе другого исследования ретроспективно проанализировали исходы 36 беременностей у 33 пациенток с СКВ, получавших ГХ, и сравнили их с беременностями у 53 женщин контрольной группы. Акушерские исходы в двух группах оказались сопоставимыми. Кроме того, не было выявлено тератогенного действия ГХ [40].

Лефлуномид

Лефлуномид представляет собой ингибитор синтеза пиримидина, используемый для лечения артропатий и предотвращения долговременного повреждения суставов у пациентов с РА. Данный препарат относится к категории X согласно классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и противопоказан при беременности, поскольку исследования на животных моделях выявили как эмбриотоксические, так и тератогенные эффекты препарата, в основном проявляющиеся грубыми черепно-лицевыми и скелетными пороками развития плода [41]. Специалисты Organization of Teratology Information (OTIS) провели исследование среди 64 беременных, получавших лефлуномид, и сравнили их данные со 108 пациентками группы контроля. Исследование не показало значимых различий в перинатальных исходах беременности среди пациенток основной и контрольной групп [42]. Однако, несмотря на обнадеживающие выводы, женщины, принимающие лефлуномид, должны применять эффективные методы контрацепции. Беременность следует планировать заранее как при естественном зачатии, так и при применении программ ВРТ. На этапе подготовке к беременности или к программам ВРТ препарат следует отменить, а также провести процедуру «отмывания» препарата холестирамином или активированным углем с целью выведения из организма лефлуномида и продуктов его метаболизма [41].

Генно-инженерные биологические препараты

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – принципиально новые препараты, созданные с помощью методов биотехнологии благодаря расшифровке ключевых механизмов патогенеза аутоиммунных заболеваний. Применение данной группы препаратов позволило существенно повысить эффективность терапии ряда заболеваний, а также улучшить качество жизни пациентов. К ГИБП относят моноклональные антитела к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток или провоспалительным цитокинам и гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие Т- и В-лимфоцитов. ГИБП включают в себя несколько групп препаратов: ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНОα) (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, этанерцепт и цертолизумаб пэгол), ингибитор рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб), анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб, белимумаб), блокатор активации Т-лимфоцитов (абатацепт) и другие [43]. Основным преимуществом ГИБП является их высокая специфичность, обеспечивающая селективное воздействие на определенные звенья патогенеза ИВРЗ, что позволяет существенно снизить риск «генерализованной» иммуносупрессии, которая характерна для таких лекарственных средств, как глюкокортикостероиды и цитотоксические препараты [6].

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНОα) наиболее часто применяются в лечении аутоиммунных заболеваний. Они представляют собой генно-инженерные препараты, искусственно синтезированные молекулы, способные ингибировать активность провоспалительного цитокина ФНОα и тем самым влиять на симптомы ряда заболеваний. К препаратам данной группы относят моноклональные IgG1 антитела – инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб, гибридные белки – этанерцепт, а также цертолизумаб пегол – пегилированный Fab-фрагмент моноклонального антитела IgG1. Известно, что ФНОα

секретируется не только врожденными иммунными клетками, но и плацентой. При этом ФНОα оказывает влияние на нормальное развитие беременности на ранних сроках – активируя экспрессию гена ЦОГ 2 типа, влияет на имплантацию бластоцисты, сосудистую проницаемость эндометрия, а также на исход беременности за счет процессов децидуализации, наряду с другими провоспалительными цитокинами индуцирует сокращения матки. При патологической беременности отмечается повышенная концентрация ФНОα в сыворотке и амниотической жидкости [44, 45]. Достоверных данных о возможном влиянии препаратов данной группы на состояние репродуктивной системы пока нет, однако механизм действия молекул не указывает на какое-либо отрицательное влияние препаратов на фертильность [46]. У женщин терапия иФНОα не была ассоциирована со сниженным числом наступивших беременностей или родившихся детей [6, 36].

ФНОα продуцируется зародышевыми клетками яичка и в физиологических дозах ингибирует апоптоз этих клеток [47]. Учитывая физиологическую роль ФНОα в сперматогенезе, существует некоторая настороженность в плане лечения пациентов мужского пола. Однако исследования, в ходе которых сравнивались показатели мужчин, получавших ингибиторы ФНОα, с показателями мужчин, не получавших препараты из данной группы, не выявили ухудшения качества спермы ни после кратковременного, ни после долгосрочного лечения [48].

Проблема сохранения фертильности у пациентов с ИВРЗ активно обсуждается в последние годы, а риск снижения фертильности у этих пациентов сопоставим с аналогичным риском у онкологических больных. В связи с этим в последних рекомендациях мировых сообществ по сохранению фертильности особое значение придается ИВРЗ [49, 50]. На сегодняшний день многим пациентам, планирующим получать цитотоксическую терапию, рекомендовано сохранение генетического материала. Ранее криоконсервация спермы, ооцитов и эмбрионов рассматривалась в качестве экспериментальной методики для пациентов с ИВРЗ. Однако поскольку показатели наступления беременности при использовании данных методик неуклонно растут, а показания к сохранению генетического материала расширяются, этот вариант лечения представляется перспективным для пациентов репродуктивного возраста с ИВРЗ [51].

Заключение

В рамках терапии ИВРЗ применяются препараты из разных групп с различными механизмами действия. Большинство из них способно в той или иной степени оказывать отрицательное воздействие как на женскую, так и на мужскую репродуктивную систему. При оценке действия препарата важно учитывать его дозу, длительность приема, активность основного заболевания, а также индивидуальные особенности пациентов.

Условно все вышеперечисленные препараты можно разделить на две группы относительно целесообразности сохранения генетического материала перед или во время планируемого лечения. К препаратам, перед применением которых однозначно рекомендовано сохранение генетического материала, относится в первую очередь ЦФ. ЦФ является единственным препаратом, отрицательное влияние которого на функционирование репродуктивной системы и овариальный резерв достоверно доказано во многих исследованиях. Также к этой группе препаратов можно отнести МТ, особенно если планируется длительное применение препарата в высоких дозах у пациенток с уже скомпрометированной репродуктивной функцией или у пациенток старшего репродуктивного возраста. Относительно рекомендовано сохранение генетического материала пациентам, планирующим получать ММФ и лефлуномид. Однако следует отметить, что данные препараты в первую очередь противопоказаны во время беременности и на этапе подготовки к ней.

На сегодняшний день нет однозначных показаний к сохранению генетического материала перед применением следующих препаратов: ГК, АЗА, ССЗ. ГИБП представляют собой совершенно новые группы препаратов, эффект которых обусловлен различными иммунологическими механизмами, и на данный момент их влияние на репродуктивную функцию остается неизученным.

Следует отметить, что данное разделение носит рекомендательный характер, и в каждом случае показания для сохранения генетического материала должны быть рассмотрены совместно репродуктологом и лечащим ревматологом в индивидуальном порядке.

Литература/References

1. *Насонов Е.Л.*, ред. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov E.L., ed. Rheumatology. Russian clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media. 2017. 456 p. (in Russuan)].
2. *Oktem O., Hande Y., Hale B., Bulent U.* Reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. J. Reprod. Immunol. 2016; 117: 57-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2016.07.001.
3. *Clowse M.E., Chakravarty E., Costenbader K.H., Chambers C., Michaud K.* Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2012; 64(5): 668-74. https://dx.doi.org/10.1002/acr.21593.
4. *Choux C., Cavalieri M., Barberet J., Samson M., Bonnotte B., Fauque P., Sagot P.* Immunosuppressive therapy and fertility preservation: Indications and methods. Rev. Med. Interne. 2018; 39(7): 557-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2018.02.010.
5. *Somers E.C., Marder W.* Infertility – prevention and management. Rheum. Dis. Clin. North Am. 2017; 43(2): 75-85. https://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2016.12.007.
6. *Власова Г.А., Перминова С.Г., Кошелева Н.М., Назаренко Т.А.* Репродуктивная функция у женщин с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 51-9. [Vlasova G.A., Perminova S.G., Kosheleva N.M., Nazarenko T.A. Reproductive function in women with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2019; 10: 51-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.51-59.
7. *Micu M.C., Micu R., Ostensen M.* Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women

with inflammatory arthropathies. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2011; 63(9): 1334-8. https://dx.doi.org/10.1002/acr.20510.

8. *Kailasam C., Hunt L.P., Ryder I., Bhakri I., Gordon U.D.* Safety and effectiveness of diclofenac sodium in assisted reproduction treatment: a randomized prospective double-blind study. Reprod. Biomed. Online. 2008; 16(5): 724-9. https://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60488-9.
9. *Martini A.C., Molina R.I., Tissera A.D., Ruiz R.D., de Cuneo M.F.* Analysis of semen from patients chronically treated with low or moderate doses of aspirin-like drugs. Fertil. Steril. 2003; 80(1): 221-2. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00550-8.
10. *Nukumizu L.A., Saad C.G., Ostensen M., Almeida B.P., Cocuzza M., Gonçalves C.* et al. Gonadal function in male patients with ankylosing spondylitis. Scand. J. Rheumatol. 2012; 41(6): 476-81. https://dx.doi.org/10.3109/03009742.2012.688218.
11. *Whirledge S., Cidlowski J.A.* Glucocorticoids, stress amd fertility. Minerva Endocrinol. 2010; 35(2): 109-25.
12. *Weitoft T., Larsson A., Rönnblom L.* Serum levels of sex steroid hormones and matrix metalloproteinases after intra-articular glucocorticoid treatment in female patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2008; 67(3): 422-4. https://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.081315.
13. *Brouwer J., Hazes J.M., Laven J.S., Dolhain R.J.* Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. Ann. Rheum. Dis. 2015; 74(10): 1836-41. https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205383.
14. *Hickman R.A., Gordon C.* Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2011; 50(9): 1551-8. https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker105.
15. *Whirledge S., Cidlowski J.A.* Glucocorticoids, stress and fertility. Minerva Endocrinol. 2010; 35(2): 109-25.
16. *Nguyen Q.N., Zerafa N., Liew S.H., Findlay J.K., Hickey M., Hutt K.J.* Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. Mol. Hum. Reprod. 2019; 25(8): 433-44. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaz020.
17. *Leroy C., Rigot J.M., Leroy M., Decanter C., Le Mapihan K., Parent A.S.* et al. Immunosuppressive drugs and fertility. Orphanet J. Rare Dis. 2015; 10: 136. https://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0332-8.
18. *Boumpas D.T., Austin H.A., Vaughan E.M., Yarboro C.H., Klippel J.H., Balow J.E.* Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann. Intern. Med. 1993; 119(5): 366-9. https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-119-5-199309010-00003.
19. *Wetzels J.F.* Cyclophosphamide-induced gonadaltoxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? Neth. J. Med. 2004; 62(10): 347-52.
20. *Park M.C., Park Y.B., Jung S.Y., Chung I.H., Choi K.H., Lee S.K.* Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. Lupus. 2004; 13(8): 569-74. https://dx.doi.org/10.1191/0961203304lu1063oa.
21. *Clowse M.E., Copland S.C., Hsieh T.C., Chow S.C., Hoffman G.S., Merkel P.A.* et al. Ovarian reserve diminished by oral cyclophosphamide therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Arthritis Care Res. (Hoboken). 2011; 63(12): 1777-81. https://dx.doi.org/10.1002/acr.20605.
22. *Akawatcharangura P., Taechakraichana N., Osiri M.* Prevalence of premature ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with immunosuppressive agents in Thailand. Lupus. 2016; 25(4): 436-44. https://dx.doi.org/10.1177/0961203315617539.
23. *Brunner H.I., Silva C.A., Reiff A., Higgins G.C., Imundo L., Williams C.B.* et al. Randomized double-blinded dose escalation trial of triptorelin for ovary protection in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2015; 67(5): 1377-85. https://dx.doi.org/10.1002/art.39024.
24. *Silva C.A., Brunner H.I.* Gonadal functioning and preservation of reproductive fitness with juvenile systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007; 16(8): 593-9. https://dx.doi.org/10.1177/0961203307077538.
25. *Soares P.M.F., Borba E.F., Bonfa E., Hallak J., Correa A.L., Silva C.A.A.* Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2007; 56(7): 2352-61. https://dx.doi.org/10.1002/art.22660.
26. *Kenney L.B., Laufer M.R., Grant F.D., Grier H., Diller L.* High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. Cancer. 2001; 91(3): 613-21. https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20010201)91:3<613::aid-cncr1042>3.0.co;2-r.
27. *Tainio J., Jahnukainen K., Nurmio M., Pakarinen M., Jalanko H., Jahnukainen T.* Testicular function, semen quality and fertility in young men after renal transplantation during childhood or adolesecence. Transplantation. 2014; 98(9): 987-93. https://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000173.
28. *Brouwer J., Laven J.S., Hazes J.M., Schipper I., Dolhain R.J.* Levels of serum antiMullerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013; 65(9): 1534-8. https://dx.doi.org/10.1002/acr.22013.
29. *Kyaw M.T., Sakthiswary R., Amelia Z.A., Rahana A.R., Munirah M.M.* Effects of methotrexate therapy on the levels of gonadotropic hormones in rheumatoid arthritis patients of reproductive age. Cureus. 2020; 12(4): e7632. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.7632.
30. *French A., Koren G.* Effect of methotrexate on male fertility. Can. Fam. Physician. 2003; 49: 577-8.
31. *Pandhi D., Gupta R., Singal A.* Gynaecomastia with oligospermia: an unusual complication of low-dose methotrexate for pustular psoriasis. Clin. Exp. Dermatol. 2006; 31(1): 138-40. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2005.01925.x.
32. *Mok C.C., Chan P.T., To C.H.* Anti-müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2013; 65: 6-10. https://dx.doi.org/10.1002/art.37719.
33. *Kim M., Rostas S., Gabardi S.* Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies. Am. J. Transplant. 2013; 13: 83-9. https://dx.doi.org/10.1111/ajt.12238.
34. *Leroy C., Rigot J.-M., Leroy M., Decanter C., Le Mapihan K., Parent A.-S.* et al. Immunosuppressive drugs and fertility. Orphanet J. Rare Dis. 2015; 10: 136. https://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0332-8.
35. *Garritsen F.M., van den Broek M.P.H., van Zuilen A.D., Fidder H.H., de Bruin-Weller M.S., Spuls P.I.* Pregnancy and fetal outcomes after paternal exposure to azathioprine, methotrexate or mycophenolic acid: a critically appraised topic. Br. J. Dermatol. 2017; 176(4): 866-77. https://dx.doi.org/10.1111/bjd.15320.
36. *Flint J., Panchal S., Hurrell A., van de Venne M., Gayed M., Schreiber K.* et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford). 2016; 55(9): 1693-7. https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev404.
37. *Riley S.A., Lecarpentier J., Mani V., Goodman M.J., Mandal B.K., Turnberg L.A.* Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. Gut. 1987; 28(8): 1008-12. https://dx.doi.org/10.1136/gut.28.8.1008.
38. *Osadchy A., Ratnapalan T., Koren G.* Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. J. Rheumatol. 2011; 38(12): 2504-8. https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110686.
39. *Parke A., West B.* Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 1996; 23(10): 1715-8.
40. *Buchanan N.M.M., Toubi E., Khamashta M.A., Lima F., Kerslake S., Hughes G.R.V.* Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. Ann. Rheum. Dis. 1996; 55(7): 486-8. https://dx.doi.org/10.1136/ard.55.7.486.
41. *Brent R.L.* Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. Teratology. 2001; 63(2): 106-12. https://dx.doi.org/10.1002/1096-9926(200102)63:2<106::AID-TERA1017>3.0.CO;2-R.

42. *Chambers C.D., Johnson D.L., Robinson L.K., Braddock S.R., Xu R., Lopez-Jimenez J.* et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. Arthritis Rheum. 2010; 62(5): 1494-503. https://dx.doi.org/10.1002/art.27358.
43. *Насонов Е.Л.*, ред. Генно-инженерные биологические препараты для лечения ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС; 2013: 467-75. [Nasonov E.L., ed. Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. M.: IMA-PRESS. 2013: 467-75. (in Russian)].
44. *Yu X.W., Yan C.F., Jin H., Li X.* Tumor necrosis factor receptor 1 expression and early spontaneous abortion. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2005; 88(1): 44-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.08.020.
45. *Weber-Schoendorfer C., Oppermann M., Wacker E., Bernard N.*; network of French pharmacovigilance centres. Pregnancy outcome after TNF-α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. Br. J. Clin. Pharmacol. 2015; 80(4): 727-39. https://dx.doi.org/10.1111/bcp.12642.
46. *Levy R.A., de Jesus G.R., de Jesus N.R., Klumb E.M.* Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. Autoimmun. Rev. 2016; 15(10): 955-63. https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.014.
47. *Pentikäinen V., Erkkilä K., Suomalainen L., Otala M., Pentikäinen M.O., Parvinen M., Dunkel L.* TNFalpha down-regulates the Fas ligand and inhibits germ cell apoptosis in the human testis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(9): 4480-8. https://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.9.7861.
48. *Micu M.C., Micu R., Surd S., Gîrlovanu M., Bolboacă S.D., Ostensen M.* TNF-α inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. Rheumatology (Oxford). 2014; 53(7): 1250-5. https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu007.
49. *Andreoli L., Bertsias G.K., Agmon-Levin N., Brown S., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N.* et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(3): 476-85. https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770.
50. *Østensen M., Andreoli L., Brucato A., Cetin I., Chambers C., Clowse M.E.B.* et al. State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. Autoimmun. Rev. 2015; 14(5): 376-86. https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.12.011.
51. *Henes M., Henes J.C., Neunhoeffer E., Von Wolff M., Schmalzing M., Kötter I., Lawrenz B.* Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy: experiences from the FertiPROTEKT network. Lupus. 2012; 21(9): 953-8. https://dx.doi.org/10.1177/0961203312442753.

Поступила 21.05.2021
Принята в печать 15.06.2021
Received 21.05.2021
Accepted 15.06.2021

Сведения об авторах:

Власова Галина Алексеевна, аспирант НКО ВРТ им. Ф. Паулсена, ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(906)079-44-49. E-mail: galinavlasova089@gmail.com. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Перминова Светлана Григорьевна, д.м.н., в.н.с. НКО ВРТ им. Ф. Паулсена, ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(977)053-44-44. E-mail: perisvet@list.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кошелева Надежда Михайловна, к.м.н., с.н.с. лаборатории сосудистой ревматологии, ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» Министерства науки и высшего образования РФ. Тел.: +7(495)109-29-10. E-mail: nadkosheleva@yandex.ru 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

Веюкова Мария Александровна, к.б.н., старший эмбриолог НКО ВРТ им. Ф. Паулсена, ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(977)053-44-44. E-mail: veymary@gmail.com. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Galina A. Vlasova, graduate student of Reproductology Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(906)079-44-49. E-mail: galinavlasova089@gmail.com. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Svetlana G. Perminova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher of Reproductology Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(977)053-44-44. E-mail: perisvet@list.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Nadezhda M. Kosheleva, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Vascular Rheumatology, V.A. Nasonova Research Rheumatology Institute. Tel.: +7(495)109-29-10. E-mail: nadkosheleva@yandex.ru. 115522, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 34A.

Maria A. Veyukova, PhD (Bio), Senior embriologist of Reproductology Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(977)053-44-44. E-mail: veymary@gmail.com. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

© Коллектив авторов, 2021

Е.М. СЫРКАШЕВ, А.С. АРАКЕЛЯН, В.Г. БЫЧЕНКО, И.А. ЛУЖИНА, Л.В. АДАМЯН

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МАЛЬФОРМАЦИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва Россия

Развитие женской репродуктивной системы состоит из нескольких этапов трансформации парамезонефральных (мюллеровых) протоков. Дефекты эмбрионального развития на любой из стадий могут приводить к формированию различных аномалий, соответствующих данному периоду эмбриогенеза. Ранняя диагностика врожденных аномалий женской репродуктивной системы в препубертатном периоде позволяет избежать клинической симптоматики и возможных серьезных осложнений. Основным методом диагностики пороков развития женской репродуктивной системы является ультразвуковое исследование, однако даже после установления предварительного диагноза зачастую требуется дальнейшее обследование с целью точного определения типа врожденной аномалии для планирования возможного хирургического вмешательства. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора в диагностике данного вида патологии, позволяя не только точно визуализировать форму порока, но и наличие сочетанной патологии, в том числе на фоне выраженного спаечного процесса и у пациенток детского возраста.

Заключение. *Полученные данные следует анализировать в комплексе с клиническими данными и другими методами диагностики, что позволяет в полной мере определить тактику ведения данной группы пациенток.*

Ключевые слова: *пороки развития женских половых органов, МРТ.*

Вклад авторов. Сыркашев Е.М., Аракелян А.С., Быченко В.Г., Лужина И.А.: сбор и обработка информации в источниках литературы; Адамян Л.В., Аракелян А.С.: хирургическое лечение пациенток; Сыркашев Е.М., Быченко В.Г., Лужина И.А.: выполнение МР-диагностики; Сыркашев Е.М., Аракелян А.С.: написание текста; Лужина И.А., Быченко В.Г., Адамян Л.В.: редактирование.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сыркашев Е.М., Аракелян А.С., Быченко В.Г., Лужина И.А., Адамян Л.В. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике мальформаций женских половых органов. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 61-73
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.61-73

©A group of authors, 2021

E.M. SYRKASHEV, A.S. ARAKELYAN, V.G. BYCHENKO, I.A. LUZHINA, L.V. ADAMYAN

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FEMALE GENITAL MALFORMATIONS

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The development of the female reproductive system consists of several stages of transformation of the paramesonephric (Müllerian) ducts. Embryonic developmental defects at any stage can lead to various anomalies that correspond to this period of embryogenesis. Early diagnosis of congenital anomalies of the female reproductive system in the prepubertal period can prevent clinical symptoms and possible serious complications. Ultrasound is a main method for diagnosing female reproductive malformations; however, even after their preliminary diagnosis has been established, further examination is frequently required to accurately determine the type of congenital anomaly for planning a possible surgical intervention. Magnetic resonance imaging (MRI) is the method of choice in the diagnosis of this type of pathology, making it possible not only to visualize the type of the defect accurately, but also the presence of concomitant pathology, including that during the obvious adhesive process and in pediatric patients.

Conclusion. *The findings should be analyzed in conjunction with clinical data and other diagnostic methods, allowing the full determination of management tactics for this patient group.*

Keywords: *female genital malformations, MRI.*

Authors' contributions. Syrkashev E.M., Arakelyan A.S., Bychenko V.G., Luzhina I.A.: collection and processing of information in the sources of literature; Adamyan L.V., Arakelyan A.S.: surgical treatment of female patients; Syrkashev E.M., Bychenko V.G., Luzhina I.A.: MR diagnosis; Syrkashev E.M., Arakelyan A.S.: writing the text; Luzhina I.A., Bychenko V.G., Adamyan L.V.: editing.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.
Financing. The investigation has not been sponsored.

For citation: Syrkashev E.M., Arakelyan A.S., Bychenko V.G., Luzhina I.A., Adamyan L.V. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of female genital malformations. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 61-73 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.61-73

Развитие женской репродуктивной системы состоит из нескольких этапов трансформации парамезонефральных (мюллеровых) протоков, которые закладываются в виде тяжей к концу 1-го месяца внутриутробной жизни. Далее происходит формирование парных каналов, дистальные отделы которых сближаются, формируя с 6-й по 13-ю неделю развития срединную сагиттальную перегородку. Разграничение на фаллопиевы трубы, тело матки, шейку и верхнюю треть влагалища происходит с 12-й по 14-ю неделю. К концу 20-й недели происходит редукция срединной сагиттальной перегородки, а матка и влагалище становятся однополостными. Таким образом, женские половые пути формируются с 6–8-й по 16–18-ю неделю эмбрионального развития. Дефекты эмбрионального развития на любой из стадий могут приводить к появлению различных аномалий, соответствующих данному периоду эмбриогенеза.

Этиология аномалий матки и влагалища остается на сегодняшний день предметом дискуссии. Предполагается роль наследственной предрасположенности формирования пороков развития органов женской репродуктивной системы, однако молекулярно-генетические предикторы развития данной патологии не определены. В качестве другой гипотезы рассматривается влияние различных экзогенных тератогенных факторов на 6–18-й неделях гестации.

Пороки развития матки и влагалища в 63,7% случаев сочетаются с аномалиями развития других органов и систем, чаще с аномалиями мочевыделительной системы – 48,3% [1].

Общая распространенность врожденных пороков развития женских половых путей у женщин репродуктивного возраста, по разным данным, находится в пределах 5,5–6,7%; у женщин с бесплодием – в 7,3–8,0% случаев, а у пациенток с привычным невынашиванием беременности – в 13,3–16,7% [2, 3]. Пороки развития мочеполовой системы занимают 4-е место (9,7%) в структуре всех аномалий развития человека [4].

Аномалии половых органов, в зависимости от формы и вида, могут проявляться болью с началом менструаций, невозможностью половой жизни, отсутствием менструаций, нарушениями менструального цикла либо нарушением репродуктивной функции. При этом основными причинами нарушения репродуктивной функции у данных пациенток выступают аномалии строения матки, которые приводят к изменениям маточно-плацентарного кровотока, истмико-цервикальной недостаточности.

Клинически пороки развития можно разделить на пороки, не связанные с нарушением оттока менструальной крови, и пороки, связанные с нарушением оттока менструальной крови, которые приводят к выраженному болевому синдрому, развитию гематометры, гематокольпоса и распространенного эндометриоза [1].

Подходы к лечению вариабельны и зависят от клинических проявлений и/или возможного влияния на репродуктивный потенциал женщины.

Полноценная диагностика включает в себя сбор анамнеза, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), гистероскопию и лапароскопию. Гистеросальпингография в настоящее время не используется для диагностики пороков развития и полностью заменена МРТ.

Ранняя диагностика врожденных аномалий женской репродуктивной системы в препубертатном периоде позволяет избежать соответствующих клинических проявлений и возможных серьезных осложнений [5].

Методы диагностики пороков развития женской репродуктивной системы

Основным методом диагностики пороков развития женской репродуктивной системы является УЗИ, однако даже после установления предварительного диагноза зачастую требуется дальнейшее обследование с целью точного определения типа врожденной аномалии для планирования возможного хирургического вмешательства.

Основными показаниями к выполнению МРТ следует считать:

1) недостаточность данных, получаемых с помощью УЗИ;

2) несоответствие клинической картины результатам УЗИ;

3) необходимость оценки распространенности патологического процесса;

4) планирование хирургического вмешательства.

МРТ является методом выбора в диагностике данного вида патологии ввиду высокого естественного контраста мягких тканей, точной визуализации всех анатомических особенностей матки, шейки матки и влагалища, неинвазивности и отсутствия ионизирующего излучения [6]. Последние два пункта особенно важны для детей. В отличие от УЗИ, при МРТ отсутствуют «невидимые» зоны (зоны затрудненной визуали-

зации). МРТ позволяет получать изображения в любой плоскости с большим полем обзора. На Т2 взвешенных изображениях (ВИ) четко отображается положение матки, наиболее выражены различия в интенсивности магнитно-резонансного (МР) сигнала от эндометрия, переходно-соединительной зоны, собственно миометрия, слизистой оболочки цервикального канала. На Т1ВИ при наличии обструкции матки или влагалища хорошо визуализируется их геморрагическое содержимое. Для дифференциальной диагностики жирового и геморрагического компонента выполняются Т1ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Кроме того, на МРТ есть возможность наиболее точно диагностировать сочетанную патологию, такую как аденомиоз или миома матки, сочетанные пороки развития. В то же время МРТ имеет ряд недостатков и противопоказаний. К недостаткам относятся невозможность выполнения исследования у кровати больного, большая продолжительность исследования. Противопоказания к проведению МРТ стандартны.

Классификация пороков развития женской репродуктивной системы

В настоящее время существует множество различных классификаций аномалий развития женской репродуктивной системы, основывающихся на выделении отдельных клинико-анатомических форм, на различиях эмбриогенеза внутренних половых органов, на результатах различных методов визуальной диагностики. На наш взгляд, наиболее часто используемыми и практически значимыми являются: классификация, разработанная Л.В. Адамян, А.З. Хашукоевой (1998); переработанная классификация Л.В. Адамян и соавт. (2014) и классификация, представленная Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии совместно с Европейским обществом гинекологов-эндоскопистов (ESHRE/ESGE) (таблица). В своей практической деятельности гинекологи наиболее часто используют клинико-анатомическую классификацию аномалий матки и влагалища, разработанную Л.В. Адамян и А.З. Хашукоевой в 1998 г. на основании оперативного лечения 855 больных с различными пороками развития матки и влагалища.

I класс. Аплазия влагалища

1. Полная аплазия влагалища и матки:

а) рудимент матки в виде двух мышечных валиков;

б) рудимент матки в виде одного мышечного валика (справа, слева, в центре);

в) мышечные валики отсутствуют.

2. Полная аплазия влагалища и функционирующая рудиментарная матка:

а) функционирующая рудиментарная матка в виде одного или двух мышечных валиков;

б) функционирующая рудиментарная матка с аплазией шейки матки;

в) функционирующая рудиментарная матка с аплазией цервикального канала.

При всех вариантах возможны гемато- и пиометра, хронический эндометрит и периметрит, гемато- и пиосальпинкс.

3. Аплазия части влагалища при функционирующей матке:

а) аплазия верхней трети;

б) аплазия средней трети;

в) аплазия нижней трети.

II класс. Однорогая матка

1. Однорогая матка с рудиментарным рогом, сообщающимся с полостью основного рога.

Таблица. Классификация аномалий развития матки и влагалища (ESHRE/ESGE)

Основные классы аномалий развития матки		Основные подклассы	Дополнительные цервикальные/вагинальные аномалии развития
Класс 0	Нормальная матка	–	**Шейка**
Класс I	Аномальное строение матки	a. Т-образная матка	C0 Нормальная шейка
		b. Инфантильная	C1 Перегородка в шейке
Класс II	Внутриматочная перегородка	a. Неполная	C2 Удвоение шейки
		b. Полная	C3 Унилатеральная аплазия/дисплазия
Класс III	Неслившиеся матки	a. Неполная	C4 Аплазия/дисплазия
		b. Полная	
Класс IV	Асимметрично сформированные	a. Рудиментарный рог с полостью (сообщающийся/ не сообщающийся с маткой)	**Влагалище**
		b. Рудиментарный рог без полости/аплазия	V0 Нормальное влагалище
Класс V	Аплазия/дисплазия	a. Рудиментарный рог с полостью (уни/билатеральный)	V1 Продольная перегородка без обструкции
			V2 Продольная перегородка с обструкцией
		b. Рудиментарный рог без полости (уни/билатеральный)/аплазия	V3 Поперечная перегородка/ заращение гимена
Класс VI	Неклассифицируемые аномалии		V4 Аплазия влагалища

2. Рудиментарный рог замкнутый.

В обоих вариантах эндометрий может быть функционирующим или нефункционирующим.

3. Рудиментарный рог без полости.

4. Отсутствие рудиментарного рога.

III класс. Удвоение матки и влагалища

1. Удвоение матки и влагалища без нарушения оттока менструальной крови.

2. Удвоение матки и влагалища с частично аплазированным влагалищем.

3. Удвоение матки и влагалища при нефункционирующей одной матке.

IV класс. Двурогая матка

1. Седловидная форма.

2. Неполная форма.

3. Полная форма.

V класс. Внутриматочная перегородка

1. Полная внутриматочная перегородка — до внутреннего зева.

2. Неполная внутриматочная перегородка.

VI класс. Пороки развития маточных труб и яичников

1. Аплазия придатков матки односторонняя.

2. Аплазия труб (одной или обеих).

3. Наличие добавочных труб.

4. Аплазия яичника.

5. Гипоплазия яичников.

6. Наличие добавочных яичников.

VII класс. Редкие формы пороков половых органов

1. Мочеполовые пороки развития: экстрофия мочевого пузыря.

2. Кишечно-половые пороки развития: врожденный ректовестибулярный свищ, сочетающийся с аплазией влагалища и матки; врожденный ректовестибулярный свищ, сочетающийся с однорогой маткой и функционирующим рудиментарным рогом. Встречаются изолированно или в сочетании с пороками развития матки и влагалища.

I класс. Аплазия влагалища

Аномалии I класса являются наиболее тяжелыми формами врожденных пороков развития внутренних половых органов и варьируются от полной аплазии до различной степени гипоплазии матки и влагалища. Частота возникновения данных пороков составляет приблизительно 1 на 5 000 случаев, при этом сочетанные пороки развития встречаются у 30% пациентов с данной патологией [7, 8].

Аплазия матки и влагалища является результатом полного нарушения развития мюллеровых протоков. Частичная агенезия встречается чаще, в таких случаях наблюдается, например, рудиментарная матка. В зависимости от наличия функционирующего эндометрия может прослеживаться зональная анатомия стенок рудиментарной матки [8].

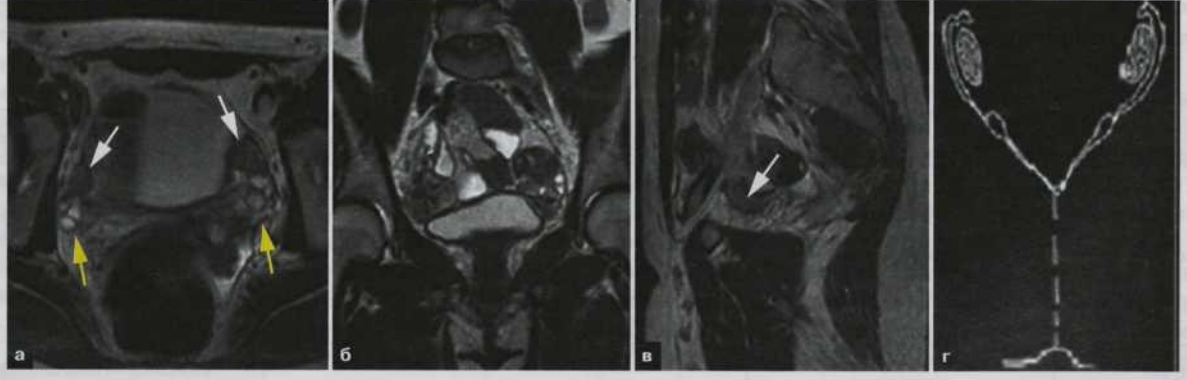
При синдроме Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера (МРКХ-синдроме) наблюдается аплазия матки и верхних отделов влагалища (рис. 1). МРКХ-синдром чаще диагностируется в подростковом возрасте в виде первичной аменореи либо невозможности полового акта ввиду врожденной аплазии матки и влагалища. У пациенток астенического типа телосложения удается пропальпировать один или два мышечных валика. При этом женщины имеют нормальный женский фенотип и кариотип (46, XX). МРКХ-синдром является второй после дисгенезии гонад причиной первичной аменореи [9].

Существует 2 типа МРКХ-синдрома:

1-й – комбинация аплазии матки и отсутствия 2/3 верхних отделов влагалища; 2-й – сочетание с другими врожденными пороками развития (скелета, органов мочевыделения, сердца или слуха). Наиболее часто определяются пороки мочевыводящих путей – у 30–40% пациентов.

У большинства женщин с МРКХ-синдромом 1-го типа наблюдается атрезия влагалища и шейки матки с наличием либо отсутствием маточных рудиментов – мышечных валиков, расположенных у латеральных стенок таза, зональная дифференциация которых может быть выражена в различной степени. В некоторых случаях зональная анатомия стенок маточных рудиментов прослеживается с наличием

Рис. 1. Аплазия влагалища с наличием нефункционирующих мышечных валиков (синдром Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера). Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза в аксиальной (а), фронтальной (б), сагиттальной (в) проекциях и схематичное изображение (г). У латеральных стенок малого таза, прилегая к нижней поверхности яичников (желтые стрелки), определяются мышечные валики (белые стрелки), имеющие однородную структуру. Матка и влагалище не определяются



функционирующего эндометрия, который является причиной циклических болей [5]. Яичники, как правило, располагаются ортотопически, но может наблюдаться эктопия яичников. Маточные рудименты всегда расположены каудально от яичников.

При МРКХ-синдроме 2-го типа может наблюдаться унилатеральная агенезия почки, как правило, ассоциированная с эктопией дистальных отделов уретры во влагалище.

При пороках развития матки и влагалища I класса беременность невозможна. В этой ситуации используют различные методы вспомогательной репродукции и суррогатного материнства.

Последние публикации свидетельствуют о превосходстве МРТ в диагностике 2-го типа МРКХ-синдрома, по сравнению с лапароскопией и УЗИ. Мальформации мочевыделительного тракта, такие как удвоение мочеточника или его эктопическое отверстие, хорошо визуализируются при использовании МР урографии.

Ключевые признаки: визуализируются двусторонние тяжистые мышечные валики, сходящиеся срединно над куполом мочевого пузыря с формированием вытянутой треугольной формы мягкотканной структуры. Всегда прослеживается связь между описанными структурами и аплазированным влагалищем. Кроме того, при МРКХ-синдроме рядом с мышечными валиками визуализируются нормальные яичники (но может встречаться их эктопия) [10].

II класс. Однорогая матка

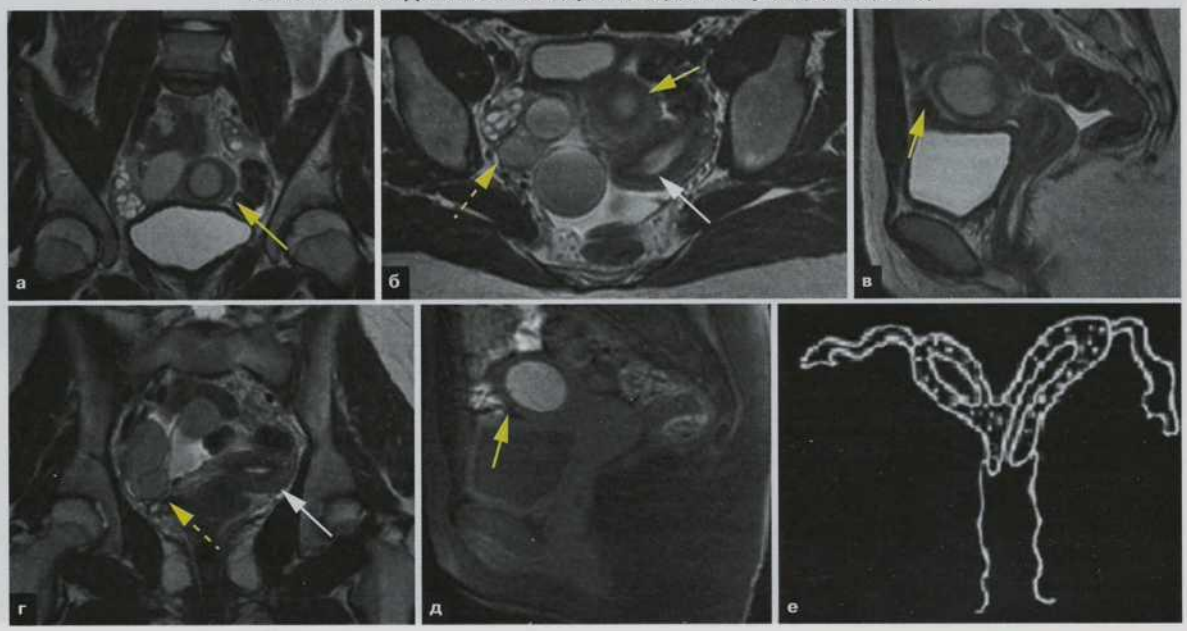
Среди пороков развития матки и влагалища однорогая матка встречается приблизительно в 10% случаев [5, 11]. Данный вид аномалии является результатом асимметричного нарушения развития одного из парамезонефральных протоков с формированием типичной удлиненной «бананообразной» формы матки, расположенной латерально от срединной линии с наличием, либо отсутствием рудиментарного рога [5, 12]. Примерно в 65% случаев рудиментарный рог присутствует, при этом сообщение с полостью основного рога визуализируется только в 10% случаев [11].

Диагноз у таких пациенток обычно устанавливается в процессе обследования по поводу бесплодия. При наличии функционирующего рудиментарного рога, сообщающегося с полостью основного рога, происходит ретроградный заброс менструальной крови. Диагноз устанавливается в период менархе с клинической картиной дисменореи и гематометры [5, 13]. Если функционирующий рудиментарный рог не сообщается с полостью основного рога, возникает дилатация стенок рога за счет геморрагического содержимого, возможен заброс менструальной крови в маточную трубу с формированием гематосальпинкса и в полость таза (рис. 2).

У пациенток с однорогой маткой повышен риск развития эндометриоза, эктопической беременности, акушерских осложнений [5, 13]. Примерно в 40% случаев наблюдаются сочетанные пороки развития мочевыделительной системы, чаще ипсилатеральная к рудиментарному рогу почечная агенезии [8, 13]. В визуализации данного типа мальформаций МРТ превосходит УЗИ [5].

Ключевые признаки: типичный сформированный рудиментарный рог визуализируется, как изогнутая мягкотканная структура малых размеров, локализованная латерально от срединной линии с нормальной зональной анатомией стенок (функциональный

Рис. 2. Однорогая матка с наличием функционирующего замкнутого рудиментарного рога. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза во фронтальной (а, в), аксиальной (б), сагиттальной (г, д) проекциях (д – T1ВИ; а, б, в, г – T2ВИ) и схематичное изображение (е). Левый рог матки является основным (белая стрелка), смещен влево и кзади. Рудиментарный функционирующий замкнутый правый рог матки (желтая стрелка) расположен кпереди от него, его полость имеет округлую форму, заполнен геморрагическим содержимым. Правая маточная труба расширена, заполнена геморрагическим содержимым (желтая пунктирная стрелка)



эндометрий, переходно-соединительная зона, миометрий). Рудиментарный рог без полости выглядит, как однородное низкой или средней интенсивности МР-сигнала мягкотканное образование (рис. 3). При наличии замкнутого (не сообщающегося) рудиментарного рога с функционирующим эндометрием у взрослых женщин визуализируется гематометра. Кроме того, могут быть выявлены признаки эндометриоза [10].

Основной рог принимает изогнутую и удлиненную, «бананообразную» форму. При этом объем матки уменьшается, ее конфигурация становится асимметричной. Нормальная зональная анатомия присутствует, но эндометрий может быть атипично тонким, сужающимся к вершине рога (форма «пули») [5].

III класс. Удвоение матки и влагалища

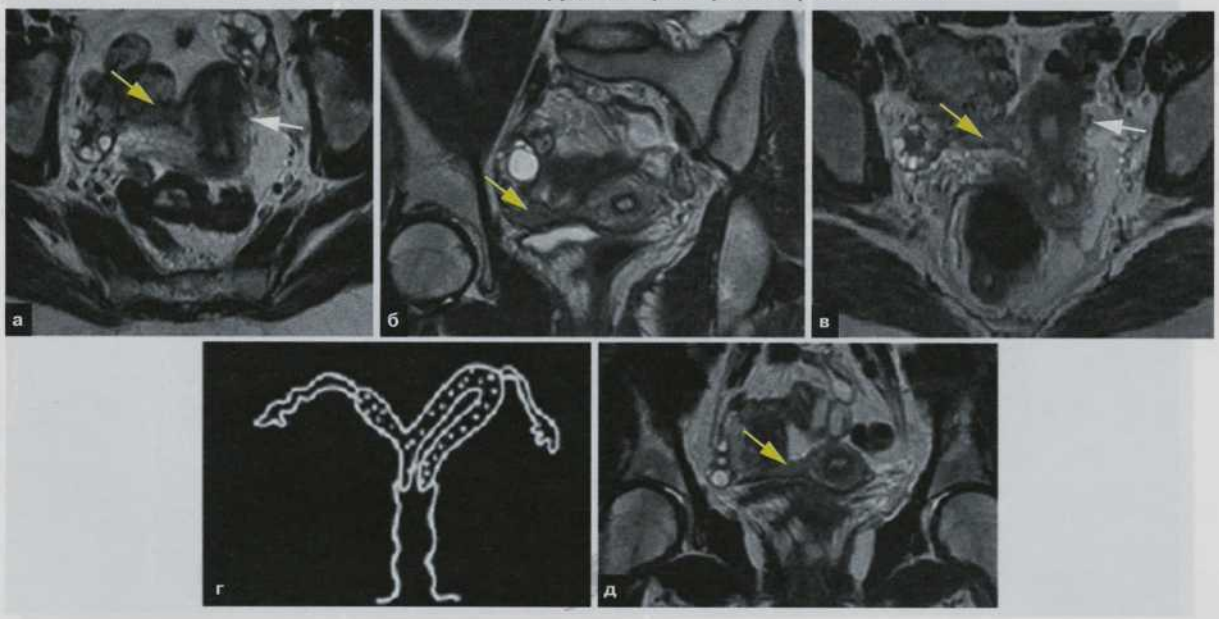
III класс врожденных пороков возникает на фоне полного неслияния парамезонефральных протоков с формированием двух отдельных маток с отдельными полостями и шейками и с нормальной зональной анатомией стенок. В 75% случаев наблюдается полная или частичная продольная перегородка влагалища. Этиология продольной перегородки влагалища на данный момент остается предметом дискуссии. Большинство авторов сходится во мнении, что данная аномалия является результатом комбинированных дефектов более чем на одной стадии эмбриогенеза [14—16]. Продольная перегородка влагалища может быть полной (от шейки матки до входа во влагалище), высокой (от шейки матки до любого уровня выше входа во влагалище) или низкой (от гимена до любого уровня влагалища, но не доходит до шейки матки) [15, 16]. Изолированная продольная перегородка без обструкции не связана с бесплодием или акушерскими осложнениями и, как правило, бессимптомна [5, 15, 16]. Наличие продольной влагалищной перегородки лучше визуализируется при введении стерильного эндовагинального ультразвукового геля либо при наличии обструкции гемивлагалища или полной обструкции влагалища с формированием гематокольпоса (рис. 4).

При полной обструкции влагалища диагноз устанавливается, как правило, во время менархе с клинической картиной первичной аменореи, абдоминальными болями, пальпируемым образованием брюшной полости (гематометра). При частичной обструкции влагалища женщины предъявляют жалобы на циклические боли внизу живота, болезненный половой акт.

Удвоение матки с обструкцией одного из гемивлагалищ и ипсилатеральной агенезией соответствующей почки выделяют в синдром Вундерлиха–Херлина–Вернера (ВХВ-синдром) [10].

Ключевые признаки: на МРТ визуализируются два широко разведенных рога матки с глубокой щелью между ними и две разделенные шейки матки. Наличие глубокой щели на уровне дна матки (где ее контур в норме слегка выпуклый) является типичным признаком аномалий слияния Мюллеровых протоков (удвоения матки и двурогой матки). По этому признаку аномалии слияния легко дифференцируются от аномалий резорбции срединной сагиттальной перегородки (внутриматочная перегородка). Соотношение и зональная анатомия стенок при удвоении матки сохранена. При наличии попе-

Рис. 3. Однорогая матка с наличием рудиментарного рога без полости, представленного недифференцированным мышечным валиком, соединенным с основным рогом соединительнотканным тяжом (а, б), в другом случае представленным соединительнотканным тяжом (в, д). Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза в аксиальной (а, в), фронтальной (б, д) проекциях и схематичное изображение (г). На представленных томограммах визуализируются основной рог матки (белые стрелки) и нефункционирующий рудиментарный рог (желтые стрелки). Зональная анатомия стенок рудиментарного рога не прослеживается



речной перегородки одного из гемивлагалищ либо обструкции на фоне гипоплазии или поперечной перегородки формируются гематокольпос и гематометра, возникает дилатация стенок за счет геморрагического содержимого, гиперинтенсивного по Т1 ВИ. Зачастую встречаются свищевые ходы в паравагинальной клетчатке со стороны нарушенного оттока менструальной крови. При проксимальном удвоении без поперечной перегородки дилатацию влагалища (с целью лучшей визуализации) можно получить путем введения стерильного ультразвукового геля [10].

IV класс. Двурогая матка

Среди пороков развития матки и влагалища двурогая матка встречается приблизительно в 10% случаев [5, 17]. При этой аномалии не происходит полного слияния мюллеровых (парамезонефральных) протоков, формируются 2 симметричных рога, которые обычно соединяются на уровне перешейка, формируя двурогую матку с нормальной шейкой матки. В зависимости от степени разделения тела матки выделяют седловидную, неполную и полную формы. При выраженных формах рога матки разведены более чем на 4 см, между ними визуализируется глубокая щель, превышающая более чем на 50% толщину стенки матки [7]. Двурогая матка обычно бессимптомна, однако имеется высокий риск акушерских осложнений [11, 17]. МРТ позволяет неинвазивно оценить наружный контур на уровне дна матки, широко разведенные рога матки и наличие между ними вдавления/углубления (более чем на 50% толщины стенки матки). Кроме того, хорошо прослеживается зональная анатомия обоих рогов матки. В отличие от удвоения матки при двурогой матке с двумя шейками всегда присутствует связь между рогами (рис. 5).

Седловидная матка является частным проявлением двурогой матки (рис. 6). При этой мальформации на наружной поверхности дна органа визуализируется небольшое вогнутое углубление в виде седла, никогда не превышающее 50% толщины стенки матки, либо 1/5 длины тела матки. Многие авторы считают седловидную матку нормальным вариантом развития [5]. Большинство женщин не предъявляют жалоб и имеют нормальные акушерские исходы. По новой классификации ESHRE/ESGE, седловидная матка относится к группе U0, то есть к нормальным вариантам развития [7].

По классификации ESHRE/ESGE в класс U1 входит так называемая Т-образная матка. В эту группу включены все случаи с заметно узкой полостью матки. Развитие Т-образной матки связано с применением диэтилстильбэстрола, синтетического эстрогена, который широко использовался ранее для лечения преждевременных родов. Поскольку использование этого препарата в 1971 г. приостановлено, на данный момент Т-образная матка в клинической практике практически не встречается [13],

Рис. 4. Удвоение матки, аплазия правого влагалища. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза в сагиттальной (а, б), аксиальной (в), корональной (г, д) проекциях и схематичное изображение (е). Визуализируется удвоение матки с нарушением оттока менструальной крови справа с формированием гематометры и гематокольпоса (белые стрелки). Уровень обструкции правой шейки матки показан желтой стрелкой, ниже этого уровня на сагиттальном изображении (б) определяется типично сформированное левое влагалище (пунктирная желтая стрелка)

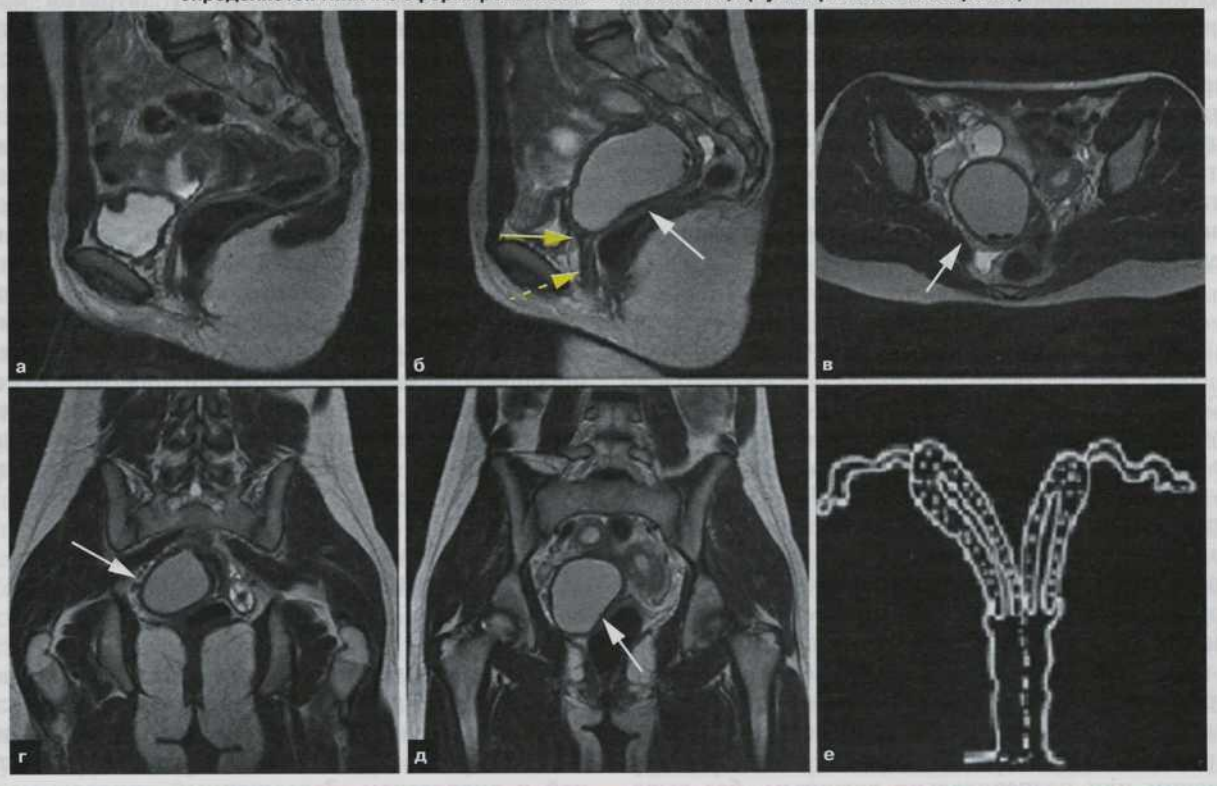


Рис. 5. Двурогая матка. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза в аксиальной (а, б), фронтальной (в) проекциях и схематичное изображение (г). На представленных томограммах визуализируются два рога матки (белые стрелки). Расстояние между рогами превышает 4,0 см. В области дна матки определяется углубление более 1,0 см. Ткань, разделяющая полости матки, изоинтенсивна нормальному миометрию (желтые стрелки)

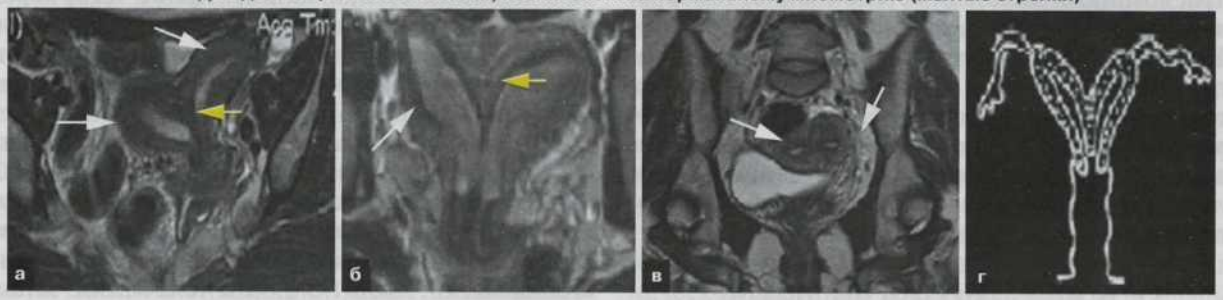
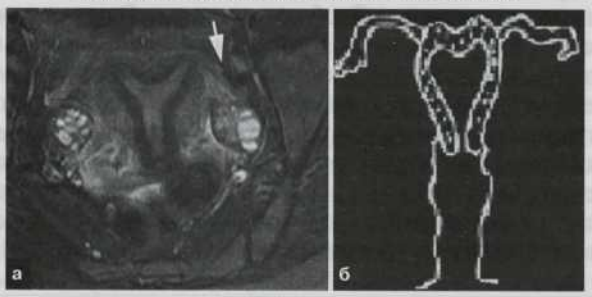


Рис. 6. Седловидная матка. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза в аксиальной проекции (а), схематичное изображение (б). На уровне дна матки визуализируется вогнутое углубление в виде седла (белая стрелка), не превышающее 1/5 длины тела матки. Углубление не более 1/2 толщины стенки матки



поэтому в основную классификацию, рассматриваемую в данной главе, эта категория не включена.

Ключевые признаки: как и при удвоении матки, при двурогой матке отсутствует нормальная слегка выпуклая форма наружного контура дна матки. Вместо нее визуализируется глубокая щель между рогами. Зональная анатомия стенок каждой из симметричных маток сохранена. В отличие от удвоения матки, при полной форме двурогой матки между рогами вместо жировой клетчатки (может отсутствовать) визуализируется ткань миометрия или соединительная ткань [10].

V класс. Внутриматочная перегородка

Среди мальформаций женских половых путей внутриматочная перегородка встречается наиболее часто и является наиболее частой причиной акушерских осложнений [5, 11, 13, 18]. Эта аномалия является результатом отсутствия резорбции (полного или частичного) срединной сагиттальной перегородки. Перегородка берет свое начало на уровне центральных отделов дна матки широким или узким основанием и состоит преимущественно из мышечной и фиброзной тканей. При полной форме внутриматочная перегородка распространяется до внутреннего зева или даже на влагалище [7]. Наружный контур дна матки может быть обычным, плоским или незначительно вогнутым, без выраженного углубления и существенного расхождения рогов матки. МРТ позволяет четко визуализировать внутриматочную перегородку, обеспечивает точную информацию о степени мальформации, толщине перегородки, соотношении мышечной и фиброзной тканей, что очень важно при планировании хирургического вмешательства [12, 13]. Кроме того, МРТ позволяет четко дифференцировать данную аномалию от двурогой матки (рис. 7).

Ключевые признаки: при наличии внутриматочной перегородки матка имеет обычные размеры. Наружный контур дна матки, в отличие от аномалий слияния мюллеровых протоков, имеет, как правило, нормальный слегка выпуклый контур. Оценка наружного контура дна матки является ключевым моментом в дифференциальной диагностике аномалий слияния парамезонефральных протоков от аномалий резорбции срединной сагиттальной перегородки. Дифференциальная диагностика внутриматочной перегородки от двурогой матки крайне важна во избежание излишних хирургических вмешательств, например, гистероскопической септопластики у женщин с двурогой маткой.

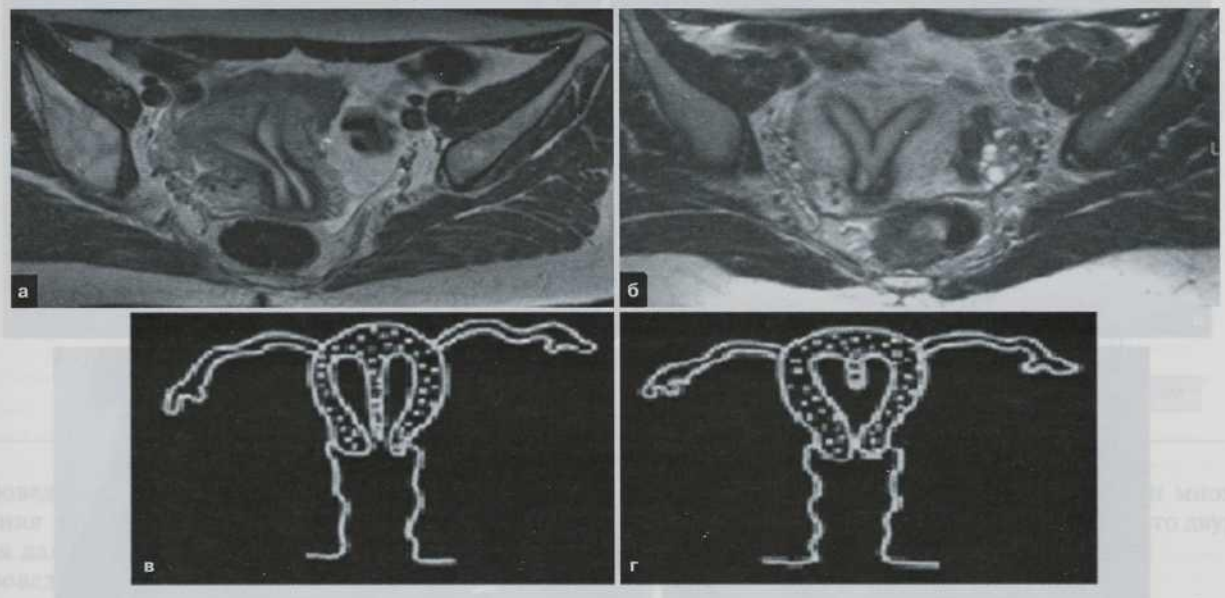
Интенсивность МР-сигнала от внутриматочной перегородки на Т2 ВИ зависит от соотношения в ней фиброзной и мышечной ткани. При преобладании фиброзной ткани, перегородка выглядит более гипоинтенсивной к миометрию, при преобладании мышечной ткани – изоинтенсивной. Преобладание мышечной или фиброзной ткани имеет очень большое значение в планировании хирургического вмешательства. При внутриматочной перегородке с преобладанием фиброзной ткани проводится гистероскопическая септопластика, в то время как внутриматочная перегородка с преобладанием мышечной ткани при отсутствии репродуктивных потерь зачастую не требует хирургической коррекции [19].

Состояния, имитирующие врожденные пороки развития женских половых путей

Синдром нечувствительности к андрогенам

Синдром нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации) – заболевание, обусловленное отсутствием чувствительности тканей к андрогенам. Завершенный синдром нечув-

Рис. 7. Внутриматочная перегородка. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза в аксиальной проекции (а, б) и соответствующие схематичные изображения (в, г). В матке определяются две полости, угол между их медиальными границами не превышает 105°. Наружный контур дна матки нормальный (но может иметь углубление менее 1,0 см). Схематичное изображение: в – полная внутриматочная перегородка (достигает уровня шейки), г – неполная внутриматочная перегородка (не достигает уровня перешейка)



ствительности к андрогенам (синдром Морриса) может симулировать МР-картину врожденных пороков женских половых путей.

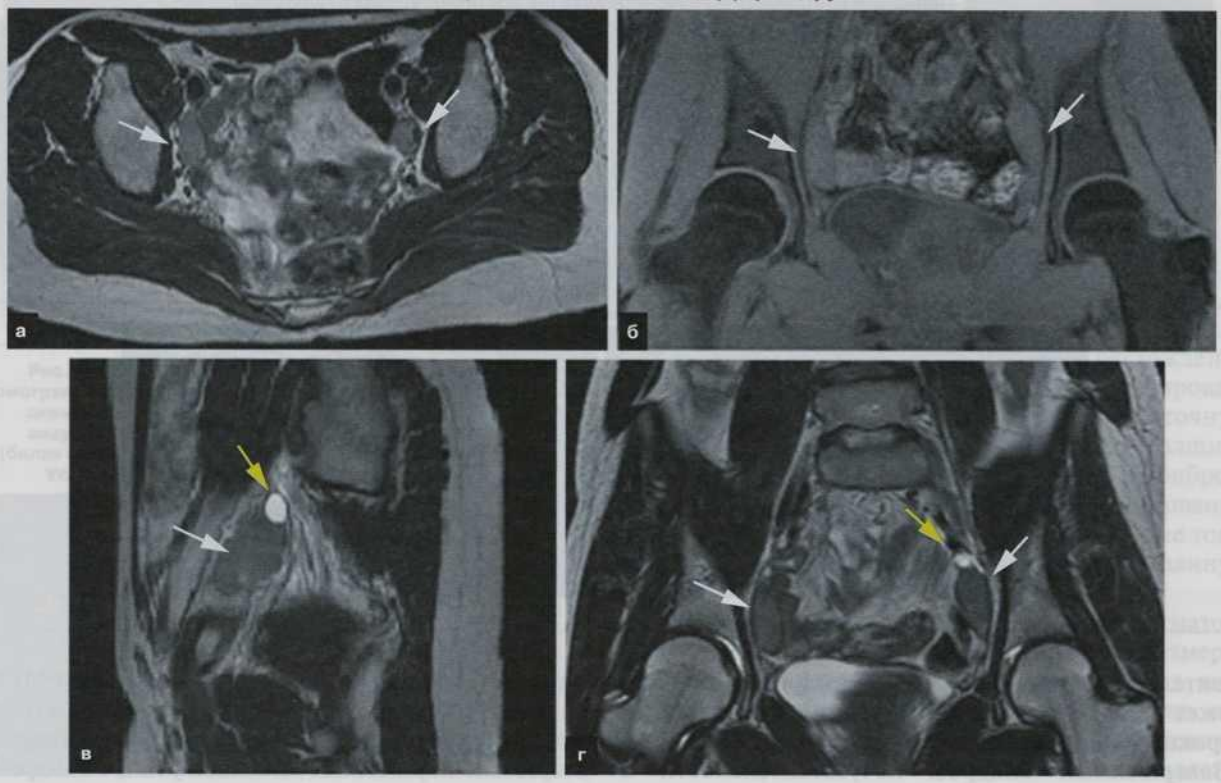
Завершенный синдром нечувствительности к андрогенам – расстройство полового развития, вызванное мутацией гена, отвечающего за рецепторы к андрогенам у лиц с мужским генотипом (46 XY) [20]. По разным данным, синдром Морриса возникает крайне редко – от 1 на 20 400 до 1 на 99 000 случаев [21]. Пациент с завершенным синдромом обладает женским фенотипом с нормальными женскими наружными половыми органами вследствие отсутствия эффектов андрогенов на ткани [22]. Ввиду повышенного риска малигнизации гонад (0,8–16%) у таких пациентов проводится гонадэктомия с последующей заместительной гормональной терапией [21, 23]. Тем не менее, на данный момент существует тенденция к отсроченной гонадэктомии и, как следствие, повышенной потребности в динамическом МР-наблюдении (любых изменений сохранившихся гонад) [20, 24]. Чаще всего диагноз устанавливается в детском возрасте путем пальпирования опухолеподобного образования в паховой области, что соответствует неопустившимся яичкам [22]. Однако часто встречаются ошибки в диагностике, которые связаны с определением «паховых грыж». У других пациентов диагноз устанавливается во взрослом возрасте при обследовании по поводу первичной аменореи (рис. 8).

Ключевые признаки: на МРТ неопустившиеся семенники визуализируются как гетерогенной интенсивности мягкотканные образования, чаще локализованные в малом тазу, реже — на уровне паховых каналов [20]. При обнаружении в малом тазу семенники похожи на мышечные валики, которые визуализируются при МРКХ-синдроме. Кроме того, между семенниками формируется тяжистая структура, аналогичная той, что наблюдается при МРКХ-синдроме, которая сходится срединно над куполом мочевого пузыря. Несмотря на схожую МР-картину, отсутствие нормальных яичников у лиц с синдромом Морриса помогает дифференцировать это состояние от МРКХ-синдрома. Неопустившиеся семенники часто окружены гипоинтенсивным ободком, что, по-видимому, соответствует *tunica albuginea* (белочная оболочка яичника, являющаяся соединительнотканной капсулой). В 74% случаев выявляются простые паратестикулярные кисты. Зачастую рядом с одним из полюсов семенников встречаются треугольной формы гипоинтенсивные включения, представляющее собой фибромускулярную ткань лозовидного сплетения [20].

Поперечная перегородка влагалища

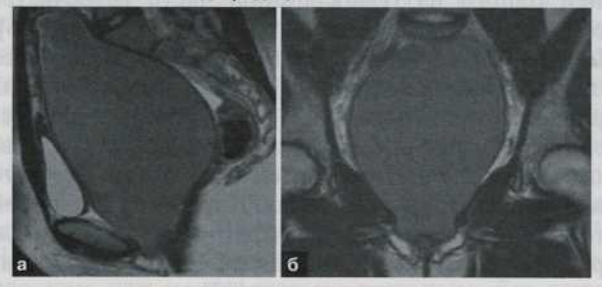
Наличие поперечной перегородки, как правило, приводит к развитию гематометры и гематокольпоса, существенно увеличивая риск развития эндометриоза [5, 13]. Частота возникновения поперечной перегородки влагалища варьирует от 1 на 2 100 до 1 на 72 000 случаев [25]. Чаще поперечная перегородка встречается при удвоении матки и влагалища. У пациенток с поперечной перегородкой и обструкцией одного из гемивлагалищ часто встречается сочетанная агенезия ипсилатеральной почки [5, 26]. Поперечная перегородка может визуализироваться в любых отделах влагалища, но чаще встречается на уровне верхней трети (46%) [14]. Поперечная перегородка может быть разной толщины, но в основном менее 1 см. Некоторые авторы считают, что дистальная атрезия влагалища представляет собой утолщенную поперечную перегородку влагалища, другие рассматривают их как различные заболевания с различным патогенезом [27].

Рис. 8. Синдром нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации). Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза в аксиальной (а), фронтальной (б, г) и сагиттальной (в) проекциях, Т1ВИ (б) и Т2ВИ (а, в, г). В латеральных отделах полости малого таза визуализируются изоинтенсивные мягкотканные образования (белые стрелки) с четкими ровными контурами с наличием гипоинтенсивной капсулы и единичных жидкостных включений (желтые стрелки). Яичники не определяются. Матка не дифференцируется



Ключевые признаки: при полной обструкции влагалища диагноз устанавливается, как правило, во время менархе с клинической картиной первичной аменореи, абдоминальными болями, пальпируемым образованием брюшной полости (гематометра) (рис. 9). При частичной обструкции женщины предъявляют жалобы на циклические боли внизу живота, болезненный половой акт. Дистальная атрезия влагалища и низко расположенная поперечная перегородка влагалища имеют схожие клинические проявления и, как правило, не связаны с иными мочеполовыми пороками развития [27].

Рис. 9. Дистальная атрезия влагалища. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза в сагиттальной (а) и фронтальной (б) проекциях. На данных томограммах представлен вариант атрезии нижней трети влагалища на протяжении менее 1,0 см от гимена. Верхние отделы влагалища, полость матки и цервикальный канал значительно расширены, заполнены жидкостным содержимым с наличием продуктов биодеградации гемоглобина



Атрезия девственной плевы

Атрезия гимена является результатом сбоя реканализации влагалища на 5-м месяце эмбрионального развития. Обычно является изолированной находкой и встречается приблизительно в 0,1% случаев [28]. В большинстве случаев наблюдается полная обструкция влагалища с клинической картиной аменореи и циклических тазовых болей. Кроме того, при формировании гематокольпоса со значительной дилатацией стенок могут возникать болезненные мочеиспускание и дефекация. Диагноз чаще устанавливают при обычном гинекологическом осмотре или ректальном обследовании. В ряде случаев данную патологию выявляют у девочек грудного возраста при наличии выбухания тканей промежности в области расположения девственной плевы в результате образования мукокольпоса.

МРТ позволяет детально оценить уровень обструкции и, как следствие, пролабирования, помогая дифференцировать незаращение гимена, дистальную атрезию влагалища и низко расположенную поперечную перегородку влагалища [27].

Систематизированный подход к дифференциальной диагностике на основе МРТ

В ходе обследования по поводу врожденных пороков развития женской половой системы, как правило, УЗИ предшествует МРТ. Несмотря на то, что

Рис. 10. Систематизированный подход к дифференциальной диагностике пороков развития женских половых органов

проведение УЗИ зачастую достаточно для выявления аномалий развития матки или влагалища, для дальнейшего уточнения типа порока требуется проведение МРТ. Аномалии слияния мюллеровых протоков, такие как удвоение матки и двурогая матка, легко дифференцируются друг от друга при проведении МРТ. Кроме того, МРТ позволяет четко определить все анатомические особенности рудиментарного рога при однорогой матке.

Первым шагом в диагностике врожденных аномалий женских половых путей является оценка аплазии либо гипоплазии производных мюллеровых протоков (т.е. матки, шейки матки, верхних отделов влагалища). Если гипоплазия частичная или ограничена одним из мюллеровых протоков, случай может быть диагностирован как однорогая матка. Если гипоплазия полная, следующим шагом является оценка яичников. При наличии нормальных яичников следует заподозрить МРКХ-синдром. При наличии мягкотканных образований в полости малого таза или в проекции паховых каналов в сочетании с аплазией яичников необходимо предположить наличие синдрома нечувствительности к андрогенам (с дальнейшим клинико-лабораторным обследованием, включая кариотипирование).

Если производные гипоплазии мюллеровых протоков не наблюдаются, следует внимательно оценить наружный контур на уровне дна матки. Если наружный контур дна матки имеет нормальную слегка выпуклую форму, а в полости матки визуализируется продольная перегородка, случай может быть отнесен к мальформациям резорбции срединной сагиттальной перегородки (различные формы внутриматочной перегородки). Если вместо нормального выпуклого контура наблюдается глубокая щель (более 1 см или более 50% толщины стенки), случай относится к аномалиям слияния мюллеровых протоков (удвоение матки или двурогая матка). Следующим этапом является оценка пространства между симметричными рогами матки — если между ними жировая ткань (может отсутствовать), следует думать об удвоении матки, если между ними ткань, идентичная по МР-характеристикам ткани миометрия или соединительной ткани, имеет место двурогая матка (рис. 10).

Заключение

Врожденные мальформации женских половых путей являются результатом дефектов трансформации парамезонефральных (мюллеровых) протоков на разных стадиях развития и представляют собой любые отклонения от нормальной анатомии. Обструктивные пороки манифестируют, как правило, во время менархе с клинической картиной первичной аменореи и абдоминальными болями. Основными осложнениями обструктивных пороков являются гематокольпос, гематометра, гематосальпинкс, эндометриоз, спаечная болезнь и формирование свищевых ходов. В отличие от обструктивных пороков, симметричные аномалии (удвоение матки, двурогая матка, внутриматочная перегородка) встречаются чаще и зачастую не являются показанием к хирургической коррекции. Первичным методом диагностики пороков развития женской репродуктивной системы является УЗИ. После установления предварительного диагноза с целью точного определения типа врожденной аномалии и наличия сопутствующей патологии требуется проведение МРТ для определения тактики ведения пациента и возможного хирургического вмешательства. Данные, полученные при выполнении МРТ, целесообразно анализировать в комплексе с клиническими данными, а также с данными иных методов диагностики, используя классификацию, отражающую в полной мере клинико-морфологические особенности мальформаций матки и влагалища.

Литература/References

1. *Фархат К.Н., Адамян Л.В.* Аномалии развития матки и влагалища в сочетании с эндометриозом: тактика ведения и хирургическая коррекция. Акушерство и гинекология. 2016; 5: 96-102. [Farkhat K.N., Adamyan L.V. Uterine and vaginal malformations concurrent with

endometriosis: Management tactics and surgical correction. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2016; 5: 96-102. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.96-102.

2. *Saravelos S.H., Cocksedge K.A., Li T.C.* Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. Hum. Reprod. Update. 2008; 14(5): 415-29. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmn018.
3. *Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Zamora J., Thornton J.G., Raine-Fenning N., Coomarasamy A.* The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. Hum. Reprod. Update. 2011;17(6): 761-71. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr028.
4. *Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухина И.Б.*, ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Kulakov V.I., Savel'eva G.M., Manuhina I.B. Ginekologiya. Gynecology. National Guide. M.: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)].
5. *Junqueira B.L., Allen L.M., Spitzer R.F., Lucco K.L., Babyn P.S., Doria A.S.* Müllerian duct anomalies and mimics in children and adolescents: correlative intraoperative assessment with clinical imaging. Radiographics. 2009; 29(4):1085-103. https://dx.doi.org/10.1148/rg.294085737.
6. *Рогожин В.А.* МРТ в гинекологической практике. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2012; 2(3): 27-40. [Rogozhin V.A. MRI in gynecological practice. Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics. 2012; 2(3): 27-40. (in Russian)].
7. *Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio S.A., Brucker S., De Angelis C., Gergolet M.* et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Gynecol. Surg. 2013; 10(3): 199-212. https://dx.doi.org/10.1007/s10397-013-0800-x.
8. *O'Neill M.J., Yoder I.C., Connolly S.A., Mueller P.R.* Imaging evaluation and classification of developmental anomalies of the female reproductive system with an emphasis on MR imaging. Am. J. Roentgenol. 1999; 173(2): 407-16. https://dx.doi.org/10.2214/ajr.173.2.10430146.
9. *Choussein S., Nasioudis D., Schizas D., Economopoulos K.P.* Mullerian dysgenesis: a critical review of the literature. Arch. Gynecol. Obstet. 2017; 295(6): 1369-81. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4372-2.
10. *Yoo R.E., Cho J.Y., Kim S.Y., Kim S.H.* A systematic approach to the magnetic resonance imaging-based differential diagnosis of congenital Müllerian duct anomalies and their mimics. Abdom. Imaging. 2015; 40(1): 192-206. https://dx.doi.org/10.1007/s00261-014-0195-9.
11. *Troiano R.N., McCarthy S.M.* Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues. Radiology. 2004; 233(1): 19-34. https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2331020777.
12. *Marcal L., Nothaft M.A., Coelho F., Volpato R., Iyer R.* Mullerian duct anomalies: MR imaging. Abdom. Imaging. 2011; 36(6): 756-64. https://dx.doi.org/10.1007/s00261-010-9681-x.
13. *Behr S.C., Courtier J.L., Qayyum A.* Imaging of müllerian duct anomalies. Radiographics. 2012; 32(6): E233-50. https://dx.doi.org/10.1148/rg.326125515.
14. *Propst A.M., Hill J.A.* Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. Semin. Reprod. Med. 2000; 18(4): 341-50. https://dx.doi.org/10.1055/s-2000-13723.
15. *Siegelman E.S., Outwater E.K., Banner M.P., Ramchandani P., Anderson T.L., Schnall M.D.* High-resolution MR imaging of the vagina. Radiographics. 1997; 17(5): 1183-203. https://doi.org/10.1148/radiographics.17.5.9308110.
16. *Haddad B., Louis-Sylvestre C., Poitout P., Paniel B.J.* Longitudinal vaginal septum: a retrospective study of 202 cases. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1997; 74(2): 197-9. https://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115(97)00105-x.
17. *Allen J.W., Cardall S., Kittijarukhajorn M., Siegel C.L.* Incidence of ovarian maldescent in women with mullerian duct anomalies: evaluation by MRI. Am. J. Roentgenol. 2012; 198(4): W381-5. https://dx.doi.org/10.2214/AJR.11.6595.
18. *Homer H.A., Li T.C., Cooke I.D.* The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fertil. Steril. 2000; 73(1): 1-14. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00480-x.
19. *Макиян З.Н., Адамян Л.В., Быченко В.Г., Мирошникова Н.А., Козлова А.В.* Функциональная магнитно-резонансная томография для определения кровотока при симметричных аномалиях матки. Акушерство и гинекология. 2016; 10: 73-9. [Makiyan Z.N., Adamyan L.V., Bychenko V.G., Miroshnikova N.A., Kozlova A.V. Functional magnetic resonance imaging to determine blood flow in symmetrical uterine abnormalities. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2016; 10: 73-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.10.73-9.
20. *Nakhal R.S., Hall-Craggs M., Freeman A., Kirkham A., Conway G.S., Arora R.* et al. Evaluation of retained testes in adolescent girls and women with complete androgen insensitivity syndrome. Radiology. 2013; 268(1): 153-60. https://dx.doi.org/10.1148/radiol.13121068.
21. *Hughes I.A., Deeb A.* Androgen resistance. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 20(4): 577-98. https://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2006.11.003.
22. *Fiaschetti V., Taglieri A., Gisone V., Coco I., Simonetti G.* Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome diagnosed by magnetic resonance imaging. Role of imaging to identify and evaluate the uncommon variation in development of the female genital tract. J. Radiol. Case Rep. 2012; 6(4): 17-24. https://dx.doi.org/10.3941/jrcr.v6i4.992.
23. *Cools M., Drop S.L., Wolffenbuttel K.P., Oosterhuis J.W., Looijenga L.H.* Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr. Rev. 2006; 27(5): 468-84. https://dx.doi.org/10.1210/er.2006-0005.
24. *Deans R., Creighton S.M., Liao L.M., Conway G.S.* Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence. Clin. Endocrinol. 2012; 76(6): 894-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04330.x.
25. *Imaoka I., Wada A., Matsuo M., Yoshida M., Kitagaki H., Sugimura K.* MR imaging of disorders associated with female infertility: use in diagnosis, treatment, and management. Radiographics. 2003; 23(6): 1401-21. https://dx.doi.org/10.1148/rg.236025115.
26. *Fedele L., Bianchi S., Di Nola G., Franchi D., Candiani G.B.* Endometriosis and nonobstructive müllerian anomalies. Obstet. Gynecol. 1992; 79(4): 515-7.
27. *Zhang H., Qu H., Ning G., Cheng B., Jia F., Li X., Chen X.* MRI in the evaluation of obstructive reproductive tract anomalies in paediatric patients. Clin. Radiol. 2017; 72(7): 612. e7-612. e15. https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2017.02.002.
28. *Burgis J.* Obstructive Müllerian anomalies: case report, diagnosis, and management. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; 185(2): 338-44. https://dx.doi.org/10.1067/mob.2001.116738.

Поступила 21.06.2021
Принята в печать 22.06.2021
Received 21.06.2021
Accepted 22.06.2021

Сведения об авторах:

Сыркашев Егор Михайлович, научный сотрудник отделения лучевой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: e_syrkashev@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-4043-907X. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Аракелян Алек Сейранович, к.м.н., с.н.с. гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(916)376-78-98. E-mail: arakelyanac@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3217-1141. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Быченко Владимир Геннадиевич, к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-23-11. E-mail: v_bychenko@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-1459-4124. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Лужина Ирина Анатольевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7985-5735. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Адамян Лейла Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор РАН, заслуженный деятель наук РФ, главный специалист по гинекологии Минздрава России, руководитель отделения оперативной гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета постдипломного образования МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Тел.: +7(495)438-40-68. E-mail: adamyanleila@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3253-4512. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Egor M. Syrkashev, M.D., Researcher of the Radiology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation. E-mail: e_syrkashev@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-4043-907X. 119997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Alek S. Arakelyan, PhD, Senior Researcher of the Gynecological Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation. Tel.: +7(916)376-78-98. E-mail: arakelyanac@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3217-1141. 119997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Vladimir G. Bychenko, PhD, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation. Tel.: +7(495)438-23-11. E-mail: v_bychenko@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-1459-4124. 119997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Irina A. Luzhina, Radiologist of the Department of Radiation Diagnostics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7985-5735. 119997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Leila V. Adamyan, Academician of RAS, MD, PhD, Professor RAS, Honored Master of Science of the Russian Federation, Head Specialist in Gynecology of Ministry of Healthcare of Russia, Head of the Department of Surgical Gynecology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation; Head of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Postgraduate Education, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Tel.: +7(495)438-40-68. E-mail: adamyanleila@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3253-4512. 119997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

©Коллектив авторов, 2021

Г.Т. СУХИХ[1], Ю.С. СКИБИНА[2], А.А. ЗАНИШЕВСКАЯ[2], А.А. ШУВАЛОВ[2], Н.О. ЯНЧУК[2], А.Ю. ГРЯЗНОВ[2], А.П. СЫСОЕВА[1], Н.П. МАКАРОВА[1], Э.З. ВАЛИАХМЕТОВА[1], Е.А. КАЛИНИНА[1], П.А. ЛЕПИЛИН[2]

ПРИМЕНЕНИЕ ВОЛОКОННО-ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ ЭЯКУЛЯТА МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2] ООО НПП «Наноструктурная технология стекла», Международный научно-образовательный центр «Структурная нанобиофотоника», Саратов, Россия

Цель. *Установить закономерности в спектре пропускания микроструктурных волноводов, заполненных выделенными сперматозоидами и семенной плазмой мужчин с различными нарушениями сперматогенеза, и построить на данной основе нейронную сеть, анализирующую спектральные характеристики спермы.*

Материалы и методы. *Были проанализированы спектральные характеристики 345 образцов выделенных сперматозоидов и 209 образцов семенной плазмы с помощью фотонно-кристаллических волноводов в качестве оптических датчиков и построена искусственная нейронная сеть, точность предсказания которой составила 100%. Также было проведено анкетирование пациентов, эякулят которых включали в исследование. Основные параметры в анкете касались факторов, влияющих на сперматогенез.*

Результаты. *Была создана нейронная сеть на основе многослойного перцептрона, которая оказалась эффективной при анализе спектральных характеристик семенной плазмы и фракции сперматозоидов. Созданная нейронная сеть эякулята позволяет с высочайшей точностью определять «норму» и «патологию». Использование искусственного интеллекта для анализа результатов анкетирования об образе жизни мужчин оказалось менее эффективной. Ставка правильных ответов составила 88% для тестового набора характеристик и 84% для контрольного набора. Тем не менее разработанная нейронная сеть может быть использована для предварительной оценки и прогнозирования профиля спермы по результатам анкетирования пациента.*

Заключение. *Волоконно-оптические методы в диагностике эякулята являются перспективными и многообещающими. До сих пор остается нерешенным вопрос отсутствия как естественной беременности, так и в результате применения экстракорпорального оплодотворения при нормальных показателях спермы. Внедрение новых методов анализа семенной плазмы и сперматозоидов является актуальной задачей репродуктивной медицины; особенно интересно использование возможностей искусственного интеллекта для оценки фертильности как мужчин, так и женщин.*

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, оценка эякулята, фактор мужского бесплодия, микроструктурный волновод; нейронная сеть; спектроскопия, бесплодие.*

Вклад авторов. Сухих Г.Т.: утверждение рукописи публикации; Скибина Ю.С.: оценка спектральных характеристик, обработка полученных результатов, написание статьи; Занишевская А.А.: обработка результатов спектров с помощью программно-аппаратных методов, оценка спектральных характеристик; Шувалов А.А.: проведение экспериментальной части работы с помощью волоконно-оптических методов; Янчук Н.О.: рецензирование статьи, оценка клинической части результатов работ; Грязнов А.Ю.: критическая оценка полученных результатов по анализу параметров эякулята, рецензирование статьи; Сысоева А.П.: сбор биологического материала, оценка параметров эякулята; Макарова Н.П.: сбор биологического материала, написание и рецензирование текста статьи; Валиахметова Э.З.: сбор биологического материала, анализ публикаций; Калинина Е.А.: рецензирование и утверждение рукописи статьи; Лепилин П.А.: написание программного обеспечения для оценки волоконно-оптических методов оценки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Для цитирования: Сухих Г.Т., Скибина Ю.С., Занишевская А.А., Шувалов А.А., Янчук Н.О., Грязнов А.Ю., Сысоева А.П., Макарова Н.П., Валиахметова Э.З., Калинина Е.А., Лепилин П.А. Применение волоконно-оптических методов и искусственного интеллекта в диагностике эякулята мужчин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 74-80
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.74-80

©A group of authors, 2021

G.T. SUKHIKH[1], YU.S. SKIBINA[2], A.A. ZANISHEVSKAYA[2], A.A. SHUVALOV[2], N.O. YANCHUK[2], A.YU. GRYAZNOV[2], A.P. SYSOEVA[1], N.P. MAKAROVA[1], E.Z. VALIAKHMETOVA[1], E.A. KALININA[1], P.A. LEPILIN[2]

APPLICATION OF FIBER OPTIC METHODS AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN EJACULATE DIAGNOSIS IN INFERTILE MALES IN THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]"Nanostructured Glass Technology" Research Production Enterprise, "Structure-Mediated Nanobiophotonics" International Research and Education Center, Saratov, Russia

Objective. *To establish regularities in the transmission spectrum of microstructural waveguides filled with isolated spermatozoa and seminal plasma from males with various disorders of spermatogenesis and, on this basis, to build a neural network that analyzes the spectral characteristics of sperm.*

Materials and methods. *The spectral characteristics of 345 isolated spermatozoal samples and 209 seminal plasma samples were analyzed using photonic crystal waveguides as optical sensors, and an artificial neural network, the prediction accuracy of which was 100%, was built. The patients, whose ejaculate was included in the study, were also surveyed. The main parameters in the questionnaire concerned the factors influencing spermatogenesis.*

Results. *A neural network based on a multilayer perceptron was created, which proved to be effective in analyzing the spectral characteristics of seminal plasma and a sperm fraction. The created neural network of the ejaculate makes it possible to determine the "norm" and "pathology" with the highest accuracy. The use of artificial intelligence to analyze survey results on the male lifestyle proved to be less effective. The rate of correct answers was 88% for the test set of characteristics and 84% for the control set. Nevertheless, the developed neural network can be used for preliminary assessment and prediction of the sperm profile based on the results of a patient's survey.*

Conclusion. *Fiber optic methods in the diagnosis of the ejaculate are perspective and promising. There remains an unresolved issue regarding the absence of both natural and in vitro fertilization pregnancies in the presence of normal sperm counts. The introduction of new tests for seminal plasma and spermatozoa is an urgent task of reproductive medicine; it is especially interesting to use the capabilities of artificial intelligence to assess the fertility of both men and women.*

Keywords: *assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, ejaculate estimation, male factor infertility, microstructural waveguide, neural network, spectroscopy, infertility.*

Authors' contributions. Sukhikh G.T.: approval of the manuscript for publication; Skibina Yu.S.: evaluation of spectral characteristics; processing of the finding; writing the article; Zanishevskaya A.A.: processing the spectra results using software and hardware methods; evaluation of spectral characteristics; Shuvalov A.A.: experimental work using fiber optic methods; Yanchuk N.O.: peer review of the article; assessment of clinical work results; Gryaznov A.Yu.: critical assessment of ejaculate analysis findings; peer review of the article; Sysoeva A.P.: biological material collection; ejaculate estimation; Makarova N.P.: biological material collection; writing and peer reviewing the text of the article; Valiakhmetova E.Z.: biological material collection; analysis of publications; Kalinina E.A.: peer review and approval of the manuscript of publications, Lepilin P.A.: writing software for assessing fiber optic evaluation methods.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Financing. The investigation was conducted without attracting additional funding from third parties.

For citation: Sukhikh G.T., Skibina Yu.S., Zanishevskaya A.A., Shuvalov A.A., Yanchuk N.O., Gryaznov A.Yu., Sysoeva A.P., Makarova N.P., Valiakhmetova E.Z., Kalinina E.A., Lepilin P.A. Application of fiber optic methods and artificial intelligence in ejaculate diagnosis in infertile males in the assisted reproductive technology programs. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 74-80 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.74-80

Уровень рождаемости в промышленно развитых странах неуклонно падает на протяжении последних 40 лет [1]. Помимо социально-экономических факторов, рождаемость ограничивает ухудшение репродуктивного здоровья населения. По оценке ВОЗ, порядка 80 млн пар неспособны зачать ребенка без медицинской помощи, из них 5 млн – в России, что составляет 15% населения репродуктивного возраста. Согласно мировой статистике, около 40% случаев бесплодия связаны с мужским фактором [2]. Мужское бесплодие может быть связано с различными врожденными и приобретенными состояниями: урогенитальные инфекции, генетические нарушения, крипторхизм, варикоцеле, гипогонадизм, эякуляторные нарушения, общие и системные заболевания, иммунологические факторы, идиопатическое бесплодие. Немаловажными факторами являются также образ жизни и влияние вредных факторов окружающей среды. Согласно докладу ВОЗ (2013) и Программе ООН по окружающей среде, производство и воздействие химических веществ могут повлечь за собой серьезные наруше-

ния работы эндокринной системы человека, что, соответственно, влечет за собой падение фертильности [3]. Так, например, три крупных банка спермы в Китае сообщили о резком снижении качества спермы доноров из городов, которые претерпели сильнейшее загрязнение в связи с промышленным ростом [4].

Успешное внедрение в программы экстракорпорального оплодотворения технологии интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита, к сожалению, смещает акцент от выявления этиологии бесплодия у мужчин и оценки их фертильности к улучшению эмбриологических аспектов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Между тем многочисленные клинические и научные вопросы репродуктивной андрологии остаются без ответа; в частности, отсутствует какой-либо реальный прогресс в разработке надежных методов для анализа спермы. Базовый анализ спермы обладает ограниченной ценностью для прогнозирования как достижения естественной беременности, так и результатов использования методов ВРТ [5]. Зачастую мужчины с нормальными показателями спермограммы остаются бесплодными. Именно поэтому необходимо расширять возможности тестирования функциональных характеристик эякулята. Анализ фертильности мужчин должен представлять собой комплексный процесс, включающий оценку образа жизни, психологического состояния, общего здоровья репродуктивной системы, показателей спермограммы и дополнительных критериев оценки семенной жидкости. Для обработки такого количества клинических данных пациентов и выявления закономерностей необходима разработка систем анализа качества спермы на основе алгоритмов машинного обучения. Подобная система была описана Abdulkerim M. Yibre (2021), однако она пока широко не востребована в силу своей сложности [6]. Важной задачей является разработка простых в использовании объективных методов анализа спермы и тест-систем, в том числе для предварительной диагностики, облегчающих работу лабораторному персоналу, ускоряющих процедуру анализа и постановку диагноза, а также позволяющих мужчинам следить за состоянием своего здоровья. Наиболее перспективным техническим решением для такого рода задач является использование волоконно-оптических датчиков на базе микроструктурных волноводов, благодаря анализу малых объемов проб, высокой точности и специфичности [7].

Недавно опубликована работа, которая посвящена использованию искусственного интеллекта (ИИ) и нейронных сетей (НС) для предварительной оценки характеристик спермы и прогнозирования результатов анализа спермы на основе основной анкеты пациента [8]. Были описаны две модели НС, разработанных на основе анкеты пациента, которая включала в себя 11 вопросов. Одна из моделей направлена на прогнозирование общих показателей спермы, а вторая — на оценку концентрации спермы. Точность НС в тестовом образце составила 80,95 и 85,71% соответственно. Аналогичное исследование показано профессором Ma J. et al. в 2018 г. [9]. На основе данных о состоянии здоровья и привычках 100 добровольцев и их анализах спермы была сопоставлена эффективность НС различных архитектур. Как показали авторы, НС с обратным распространением ошибки имела наибольшую точность для определения качества спермы.

Таким образом, НС в настоящее время успешно используются в системах медицинской диагностики, прогноза заболевания, разработки индивидуальных рекомендаций на основе специфических характеристик пациентов и других клинических проблем. Однако в репродуктивной медицине НС и ИИ пока не получили должного распространения. В настоящей работе сделана попытка использовать ИИ и волоконно-оптические методы в диагностике параметров эякулята мужчин с нормозооспермией, найти различия в спектральных характеристиках спермы при одинаковых классических показателях спермограммы, тем самым выявить дополнительные критерии оценки мужской фертильности.

Целью данной работы было установление закономерностей в спектре пропускания микроструктурных волноводов, заполненных спермой и семенной плазмой мужчин с нормозооспермией, сопоставление с данными объективного контроля и построение на данной основе НС.

Материалы и методы

Первый этап исследования был посвящен проверке того, может ли НС на основе опросника образа жизни быть инструментом для предварительной оценки и прогнозирования профиля спермы. Критериями включения были мужчины в возрасте 18–61 лет, которые обращались в отделение ВРТ (ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ) для выполнения спермограммы. Результаты анализа были получены у 345 мужчин, проходящих плановое обследование по причине бесплодия. Средний возраст пациентов составил 34,7±6 лет, средний период полового воздержания до сдачи анализа – 4,1±1 сутки. В исследовании использовали следующие категории оценки спермы: нормозооспермия и любая патология (олигозооспермия (концентрация менее 13×10^6/мл), астенозооспермия (% прогрессивно-подвижных сперматозоидов менее 32%) и тератозооспермия (морфологически нормальных сперматозоидов менее 4%)). После сдачи эякулята до момента замораживания образцов проходило от 15 до 60 минут в зависимости от скорости разжижения эякулята. Методом простого центрифугирования (300 g в течение 10 минут) выделяли фракцию семенной плазмы и сперматозоидов. Образцы отдельно помещали в пробирки типа Эппендорф и хранили при температуре -20°C (300 μл) до изучения спектральных характеристик.

На первом этапе каждый из участников заполнил анкету с оценкой следующих параметров (в скобках приведены исходные переменные анкеты и их преобразование в ряд нормализаций входных параметров): возраст, потребление кофе, употребление алкоголя, курение, факторы, влияющие на сперма-

тогенез (горячая ванна, сильнодействующие препараты, радиация, работа в опасных производствах), образ жизни (сидячий образ жизни), сопутствующие хронические заболевания и хирургические вмешательства.

Второй этап исследования был посвящен анализу спектральных характеристик фракции сперматозоидов и семенной плазмы с использованием оптических датчиков. Именно оптические датчики были выбраны как наиболее оптимальные, так как они имеют высокую чувствительность и разрешение при обнаружении и количественном анализе химических веществ и биологических процессов. Действие этих датчиков основано на оптических явлениях: поглощение света, отражение случайного света, люминесценция, резонанс поверхностного плазмона и эффект «фотонные зазоры полосы». В качестве сигнала оптического биосенсора были использованы параметры изменения длины волны, интенсивности, фазы и поляризации света в зависимости от концентрации определяемых веществ и влияния на них окружающей среды [10]. В настоящей работе были применены оптические датчики на базе микроструктурных волноводов с полой сердцевиной с описанными ранее характеристиками [11]. Для измерения спектральных характеристик жидких биологических образцов были использованы волноводы типа PdSh. Диаметр полой сердцевины составляет 180 микрон, оболочка состоит из каналов диаметром 17 микрон и 43 микрона. Спектр пропускания пустого волновода представлен на рис. 1.

Образцы семенной плазмы размораживали при комнатной температуре (24–26°C) в течение 20–30 минут. 10 мкл образцового супернатанта смешивали со 140 мкл воды для инъекций. Сразу после разбавления тестовым образцом в количестве 30 µl был заполнен микроструктурный волновод, установленный в измерительном блоке. В течение 1–3 минут происходило полное заполнение каналов и сердцевины волновода, после чего фиксировался спектр.

Образцы с выделенной фракцией сперматозоидов оттаивали также при комнатной температуре в течение 20–30 минут. По 30 мкл каждого образца смешивали с 300 мкл воды для инъекций. Под воздействием воды происходило гипотоническое разрушение мембраны мужских половых клеток, ДНК сперматозоидов оказывалась в растворе. Весь образец тщательно перемешивали, гомогенизировали, а затем центрифугировали при 3000 g со скоростью вращения 5000 об./мин в течение 5 минут. Для каждого полученного образца отбирали 30 мкл надосадочной жидкости и заполняли ей микроструктурный волновод, установленный в измерительный прибор. В течение 1–3 минут ожидали полного заполнения каналов волновода, после чего фиксировали спектр излучения.

Для построения моделей машинного обучения в качестве входных параметров были использованы спектральные характеристики образцов семенной плазмы и сперматозоидов человека, полученные при помощи микроструктурных волноводов. Обработку данных выполняли в несколько этапов. На первом этапе происходит базовая математическая обработка спектров – сглаживание, удаление шумов и пр. На втором этапе определяли специфичные диапазоны длин волн, на которых наиболее четко прослеживается различие образцов «нормы-патологии». Для измерения спектральных характеристик использовался спектроанализатор OceanOptics HR 4000, в качестве источника излучения использовалась галогеновая лампа, спектр которой представлен на рисунке 2.

По результатам спермограммы образцы спермы и семенной плазмы были разделены на две группы: «норма» (концентрация сперматозоидов 15 млн/мл и более, прогрессивно подвижных 32% и более, морфологически нормальных сперматозоидов 4% и более) и «патология» (любой из оцениваемых параметров эякулята и/или несколько сразу выходят за границы референсных значений). В таблице показано разделение образцов. Всего были изучено 345 образцов сперматозоидов и 209 образцов семенной плазмы.

Таблица. Число исследованных образцов, соответствующих норме и патологии

Образец	Норма	Патология
Семенная плазма	35	174
Эякулят	69	276

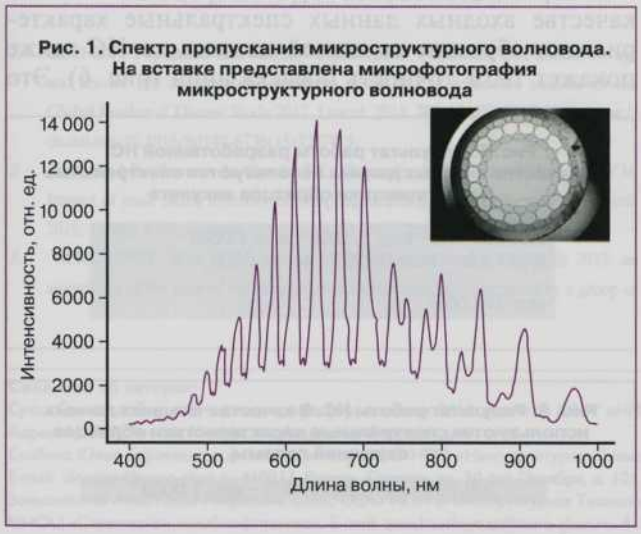


Рис. 1. Спектр пропускания микроструктурного волновода. На вставке представлена микрофотография микроструктурного волновода

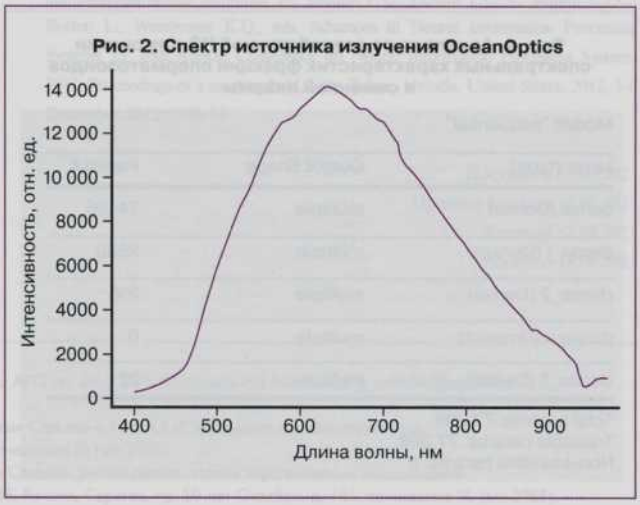


Рис. 2. Спектр источника излучения OceanOptics

Анализ данных осуществлялся на языке программирования Python 3.7, который является одним из самых популярных и имеет значительное количество доступных библиотек машинного обучения.

Результаты построения нейронных сетей и оценка спектральных характеристик эякулята

На рисунке 3 показаны средние спектральные характеристики эякулята, соответствующие нормальным значениям спермограммы и спектральным характеристикам эякулята с патологией: тератозооспермия и азооспермия.

Как было показано на рисунке 3, для таких характеристик, как морфология и подвижность, наблюдается слабая положительная корреляция. Этого оказалось достаточно для построения модели классификатора на основе метода k-ближайших соседей. Применительно к тестовой выборке модель демонстрирует достоверность около 85% и 87% для образцов семенной плазмы и эякулята соответственно. Несмотря на полученную достаточно высокую точность, данный метод имеет свои недостатки. В качестве входных характеристик для каждого образца используется его спектральная характеристика, которая представляет собой одномерный массив данных в количестве 710 элементов. Каждая точка обучающего набора имеет очевидное влияние на прогнозы, и предсказанные значения проходят через все точки данных. Увеличение числа соседей приводит к получению более сглаженных прогнозов, но при этом снижается правильность приближения к обучающим данным. Для обработки такого значительного количества признаков стоит использовать другие методы машинного обучения, например НС, для получения лучшего результата [12].

Рис. 3. Средние спектральные характеристики эякулята, соответствующие нормальным значениям спермограммы и с патологией

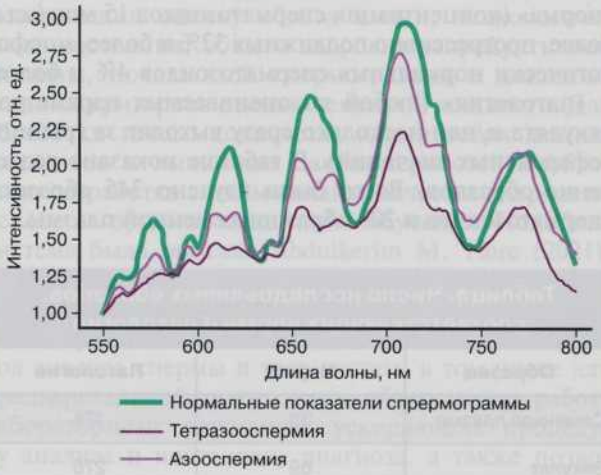


Рис. 4. Архитектура разработанной НС для оценки спектральных характеристик фракции сперматозоидов и семенной плазмы

Model: "sequential"

Layer (type)	Output Shape	Param #
dense (Dense)	multiple	74496
dense_1 (Dense)	multiple	2580
dense_2 (Dense)	multiple	210
dropout (Dropout)	multiple	0
dense_3 (Dense)	multiple	22

Total params: 77,308
Trainable params: 77,308
Non-trainable params: 0

Ввиду отсутствия четких алгоритмов выбора наиболее оптимальной топологии искусственных НС и вариантов их обучения, в работе построение данных моделей осуществляли путем автоматизированного подбора топологии со следующими настройками: тип НС – многослойный перцептрон; число скрытых слоев — 4, число нейронов в скрытых слоях – 128, 20, 10, 2; функция активации нейронов скрытого слоя – сигмоидная и линейный выпрямитель. Для решения проблемы переобучения использовали метод прореживания. На рисунке 4 показана архитектура разработанный НС.

В процессе настройки НС подбирали внутренние параметры таким образом, чтобы на выходе получался ряд значений, максимально соответствующий матрице желаемых результатов для обучающего множества [13, 14]. В связи с этим наиболее распространенным критерием качества работы НС служила оценка ошибки обучения, то есть оценка разности между желаемым результатом и выходными значениями. В данной работе в качестве характеристики ошибок разработанной сети использовали среднеквадратическую ошибку. В роли критерия качества работы сети выступала доля правильно классифицированных объектов тестовой выборки. Оба выбранных критерия позволяли количественно оценить качество работы разработанной НС.

В результате обучения разработанной НС по набору спектральных характеристик как по тренировочному (258 образцов), так и по тестовому набору (87 образцов) НС показала 100% точность (рис. 5).

Интересно, что если передать обученной НС в качестве входных данных спектральные характеристики образцов семенной плазмы, то НС также покажет 100% точность предсказаний (рис. 6). Это

Рис. 5. Результат работы разработанной НС. В качестве входных данных используются спектральные характеристики образцов эякулята

```
258/258 - 0s - loss: 0.1899 - acc: 1.0000
87/87 - 0s - loss: 0.2299 - acc: 1.0000

acc: 100.00%
```

Рис. 6. Результат работы НС. В качестве входных данных используются спектральные характеристики образцов семенной плазмы

```
209/209 - 0s - loss: 0.1675 - acc: 1.0000
```

говорит о высокой корреляции между образцом семенной плазмы и эякулята, прошедшим необходимую пробоподготовку, с точки зрения классификации «норма-патология».

Менее эффективной оказалась сеть, разработанная для оценки характеристики спермы на основе базовых данных анкеты об образе жизни. Ставка правильных ответов составила 88% для тестового набора характеристик и 84% для контрольного набора. Тем не менее эта искусственная НС может быть использована для предварительной оценки и прогнозирования профиля спермы по результатам анкетирования пациента.

Заключение

В данном исследовании было проанализировано 345 образцов эякулята и 209 образцов семенной плазмы от пациентов в возрасте от 18 до 61 года с помощью построения искусственной НС, которая анализирует спектральные характеристики биологических жидкостей. При помощи микроструктурных волноводов с полой сердцевиной и разработанной НС, анализирующей получаемые спектры, удалось добиться высочайшей точности в определении фертильного статуса мужчин. Применение точных диагностических тестов, подобных описанному, позволит снизить субъективность, зависящую от оператора, при оценке стандартной спермограммы и даст более точный диагностический критерий.

Следует подчеркнуть, что НС пока не сможет заменить стандартное диагностическое обследование; ИИ может быть полезным инструментом для оценки состояния пациента во время исследования фертильности потенциально бесплодной пары, а также для предварительного отбора доноров спермы. Однако разработанный метод имеет огромные перспективы для диагностики мужского бесплодия. Дальнейшие исследования оценки мужской фертильности будут направлены на построение всеобъемлющей системы, которая будет включать в себя анализ образа жизни пациента, анамнеза, спермограммы и спектральных характеристик эякулята/семенной плазмы.

Литература/References

1. GBD 2017 Population and Fertility Collaborators. Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018; 392(10159): 1995-2051. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32278-5.
2. *Rumbold A.R., Sevoyan A., Oswald T.K., Fernandez R.C., Davies M.J., Moore V.M.* Impact of male factor infertility on offspring health and development. Fertil. Steril. 2019; 111(6): 1047-53. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.006.
3. WHO, UNEP. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012: an assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Program and World Health Organization. Geneva: WHO; 2013.
4. *Huang C., Li B., Xu K., Liu D., Hu J., Yang Y.* et al. Decline in semen quality among 30,636 young Chinese men from 2001 to 2015. Fertil. Steril. 2017; 107(1): 83-8. e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.035.
5. *Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Никушина А.А.* Почему не обновляются рекомендации по исследованию эякулята? Урология. 2019; 4: 148-54. [Efremov E.A., Kasatonova E.V., Melnik Ya.I., Nikushina A.A. Why are recommendations on the study of ejaculate not updated? Urology. 2019: 4: 148-54. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4.148-154.
6. *Yibre A.M., Koçer B.* Semen quality predictive model using Feed Forwarded Neural Networktrained by Learning-Based Artificial Algae Algorithm. Engineering Science and Technology: An International Journal (JESTECH). 2021; 24(2): 310-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.jestch.2020.09.001.
7. *Тучин В.В.* Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. 2-е изд. М.: ФИЗМАТЛИТ; 2010. 488 с. [Tuchin V.V. Lasers and fiber optics in biomedical research. 2nd ed., correct and additional. M.: FIZMATLIT; 2010. 488 p. (in Russian)]. ISBN 978-5-9221-1278-9.
8. *Badura A., Marzec-Wróblewska U., Kamiński P., Łakota P., Ludwikowski G., Szymański M., Buciński A.* Prediction of semen quality using artificial neural network. J. Appl. Biomed. 2019; 17(5): 167-74. https://dx.doi.org/10.32725/jab.2019.015.
9. *Ma J., Zhen A., Guan S.U., Liu C., Huang X.* Predicting seminal quality using back-propagation neural networks with optimal feature subsets. In: Advances in Brain Inspired Cognitive Systems: 9th International Conference, BICS 2018. Xi'an, China, July 7-8, 2018, Proceedings. 2018: 25-33. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-00563-4_3.
10. *Малинин А.В., Скибина Ю.С., Тучин В.В., Чайников М.В., Белоглазов В.И., Силохин И.Ю., Занишевская А.А., Дубровский В.А., Долмашкин А.А.* Применение фотонно-кристаллических волноводов с полой сердцевиной в качестве биологических сенсоров. Квантовая электроника. 2011; 41(4): 302-7. [Malinin A.V., Skibina Yu.S., Tuchin V.V., Chaynikov M.V., Beloglazov V.I., Silokhin I.Yu., Zanishevskaya A.A., Dubrovsky V.A., Dolmashkin A.A. Application of photonic-crystalline waveguides with hollow core. Quantum electronics. 2011; 41(4): 302 (in Russian)].
11. *Zanishevskaya A.A., Malinin A.V., Tuchin V.V., Skibina Y.S., Silokhin I.Y.* Photonic crystal waveguide biosensor. J. Innov. Opt. Health Sci. 2013; 6(2): 1350008. https://dx.doi.org/10.1142/S1793545813500089.
12. *Мюллер А., Гвидо С.* Введение в машинное обучение с помощью Python. Руководство для специалистов по работе с данными. СПб.: Альфа-книга; 2017. [Muller A., Guido C. Introduction to machine learning with Python. Data Specialist Guide. St. Petersburg: Alfa-Book LLC. 2017. (in Russian)].
13. *Грибачев В.* Настоящее и будущее нейронных сетей. Компоненты и технологии. 2006; 5: 146-50. [Gribachev V. The present and future of neural networks. Components and technologies. 2006; 5: 146-50 (in Russian)].
14. *Krizhevsky A., Sutskever I., Hinton G.E.* Imagenet classification with deep convolutional neural networks. In: Bartlett P.L., Pereira F.C.N., Burges C.J.C., Bottou L., Weinberger K.Q., eds. Advances in Neural Information Processing Systems 25: 26th Annual Conference on Neural Information Processing Systems 2012. Proceedings of a meeting held, Lake Tahoe, Nevada, United States, 2012, 3-6 December. 2012: 1106-14.

Поступила 12.04.2021
Принята в печать 18.06.2021
Received 12.04.2021
Accepted 18.06.2021

Сведения об авторах:
Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: g_sukhikh@oparina4.ru. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Скибина Юлия Сергеевна, к.ф.-м.н., директор ООО НПП «Наноструктурная Технология Стекла» и МНОЦ «Структурная нанобиофотоника». E-mail: director@nano-glass.ru 410033, Россия, Саратов, пр. 50 лет Октября, д. 101, помещение III (а/я 2985).
Занишевская Анастасия Андреевна, с.н.с., ООО НПП «Наноструктурная Технология Стекла», руководитель отдела перспективных исследований МНОЦ «Структурная нанобиофотоника». E-mail: zanishevskayaaa@nano-glass.ru. 410033, Россия, Саратов, пр. 50 лет Октября, д. 101, помещение III, (а/я 2985).

Шувалов Андрей Александрович, заместитель начальника НИО, ООО НПП «Наноструктурная Технология Стекла», МНОЦ «Структурная нанобиофотоника». E-mail: zanishevskayaaa@nano-glass.ru. 410033, Россия, Саратов, пр. 50 лет Октября, д. 101, помещение III, (а/я 2985).
Янчук Наталья Олеговна, к.м.н., руководитель отделения сенсорных технологий, ООО НПП «Наноструктурная Технология Стекла», заместитель директора, МНОЦ «Структурная нанобиофотоника». E-mail: info@nano-glass.ru. 410033, Россия, Саратов, пр. 50 лет Октября, д. 101, помещение III, (а/я 2985).
Грязнов Алексей Юрьевич, в.н.с. ООО НПП «Наноструктурная Технология Стекла», руководитель отделения «системы принятия решений», МНОЦ «Структурная нанобиофотоника». E-mail: info@nano-glass.ru 410033, Россия, Саратов, пр. 50 лет Октября, д. 101, помещение III, (а/я 2985).
Сысоева Анастасия Павловна, эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: sysoeva.a.p@gmail.com 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Валиахметова Эльвира Зилявировна, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: ibraeva1988@list.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Калинина Елена Анатольевна, д.м.н., руководитель отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Лепилин Павел Андреевич, научный исследователь, ООО НПП «Наноструктурная Технология Стекла». E-mail: info@nano-glass.ru. 410033, Россия, Саратов, пр. 50 лет Октября, д. 101, помещение III, (а/я 2985).

Authors' information:
Gennady T. Sukhih, M.D., Ph.D., Professor, Director of V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: g_sukhikh@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Oparin str., 4.
Julia S. Skibina, Ph.D. in physics and mathematics, Director of LLC SPE "Nanostructed Glass Technology", Deputy Director of International Research and Education Center "Structural Nanobiophotonics". E-mail: director@nano-glass.ru. 410033, Russia, Saratov, pr. 50 let Octyabrya, 101, room III (PO Box 2985).
Anastasia A. Zanishevskaya, Senior Research Fellow, LLC SPE "Nanostructed Glass Technology", Head of the Advanced Research Department of International Research and Education Center "Structural Nanobiophotonics". E-mail: zanishevskayaaa@nano-glass.ru. 410033, Russia, Saratov, pr. 50 let Octyabrya, 101, room III (PO Box 2985).
Andrey A. Shuvalov, Deputy Head of Research Department, LLC SPE "Nanostructed Glass Technology", International Research and Education Center "Structural Nanobiophotonics". E-mail: shuvalovaa@nano-glass.ru. 410033, Russia, Saratov, pr. 50 let Octyabrya, 101, room III (PO Box 2985).
Natalia O. Yanchuk, Ph.D. in medical sciences, Head of the Sensor Technology Department in International Research and Education Center "Structural Nanobiophotonics". E-mail: info@nano-glass.ru. 410033, Russia, Saratov, pr. 50 let Octyabrya, 101, room III (PO Box 2985).
Aleksey Yu. Gryaznov, Leading Researcher, LLC SPE "Nanostructed Glass Technology", Head of the Department of Decision Support Systems in International Research and Education Center "Structural Nanobiophotonics". E-mail: info@nano-glass.ru 410033, Russia, Saratov, pr. 50 let Octyabrya, 101, room III (PO Box 2985).
Anastasia P. Sysoeva, Embryologist of ART Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: sysoeva.a.p@gmail.com. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Nataliya P. Makarova, Ph.D., Researcher of ART Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Elvira Z. Valiakhmetova, postgraduate student at the ART Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: ibraeva1988@list.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Elena A. Kalinina, M.D., Ph.D., Head of ART Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Pavel A. Lepilin, Researcher, LLC SPE "Nanostructed Glass Technology". E-mail: info@nano-glass.ru. 410033, Russia, Saratov, pr. 50 let Octyabrya, 101, room III (PO Box 2985).

©Коллектив авторов, 2021

Н.В. ДОЛГУШИНА, Ю.С. ДРАПКИНА, Л.В. КРЕЧЕТОВА, Т.Ю. ИВАНЕЦ, И.В. МЕНЖИНСКАЯ, А.И. ГУС, Г.Р. БАЙРАМОВА, Г.Т. СУХИХ

ВАКЦИНА ГАМ-КОВИД-ВАК (СПУТНИК V) НЕ ОКАЗЫВАЕТ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ НА ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. *В литературе пока накоплено мало данных о влиянии различных видов вакцин на репродуктивную функцию человека. Возможное негативное влияние вакцин на репродуктивные органы и ткани связывают с развитием аутоиммунного процесса с вовлечением гонад. На данный момент на стадии проведения находится несколько исследований по влиянию вакцин от COVID-19 на репродуктивную функцию мужчин и женщин. Опубликованы результаты единственного исследования, в котором не было выявлено негативного влияния вакцины от COVID-19 на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий.*

Цель. *Оценка влияния вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) на овариальный резерв и уровень антифосфолипидных антител у женщин репродуктивного возраста.*

Материалы и методы. *В проспективное исследование была включена 51 женщина, которой была проведена вакцинация от COVID-19 вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 45 лет, сохраненная менструальная функция, нормальный овариальный резерв, отсутствие в анамнезе COVID-19, отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на антитела IgG к SARS-CoV-2 перед вакцинацией, отсутствие беременности и серьезных соматических заболеваний. Обследование пациенток проводилось дважды – непосредственно перед вакцинацией и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины. Оценивалось количество антральных фолликулов (КАФ) при УЗИ органов малого таза. Проводилось определение уровня АМГ, ФСГ, ТТГ и эстрадиола в крови, исследование сыворотки крови на антифосфолипидные антитела (АФА) классов M и G: к кардиолипину (аКЛ), β_2-гликопротеину-1 (аβ_2-ГП-1), аннексину V (аАн V), фосфатидилсерину (аФС), а также IgG антитела к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа.*

Результаты. *Не было отмечено значимого изменения уровня гормонов и КАФ до и после вакцинации, в том числе у пациенток позднего репродуктивного возраста (⩾37 лет). Уровень АФА после вакцинации не отличался от исходного уровня. Также не было отмечено связи динамики уровня АФА, ФСГ и АМГ, что косвенно свидетельствует об отсутствии изменения репродуктивной функции аутоиммунного генеза под влиянием вакцинации.*

Заключение. *Данное исследование является первым, посвященным изучению влияния отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак на овариальный резерв и уровень АФА у женщин. Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что вакцинация женщин репродуктивного возраста вакциной Гам-КОВИД-Вак не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин.*

Ключевые слова: *векторная вакцина, COVID-19, SARS-CoV-2, Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), овариальный резерв, антимюллеров гормон, фолликулостимулирующий гормон, антифосфолипидные антитела.*

Вклад авторов. Долгушина Н.В.: сбор и анализ литературных данных, написание статьи, статистическая обработка данных; Драпкина Ю.С.: набор клинического материала; Менжинская И.В.: измерение уровня аутоантител до/после вакцинации; Иванец Т.Ю.: оценка гормонального профиля до/после вакцинации; Кречетова Л.В.: оценка уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2; Гус А.И.: анализ данных ультразвукового исследования фолликулов; Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Байрамова Г.Р.: редактирование рукописи статьи; Сухих Г.Т.: редактирование и утверждение публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Благотворительного фонда «Вклад в будущее» в рамках программы-акции «Остановим коронавирус вместе».

Для цитирования: Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., Менжинская И.В., Гус А.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 81-86
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.81-86

©A group of authors, 2021

N.V. DOLGUSHINA, YU.S. DRAPKINA, L.V. KRECHETOVA, T.YU. IVANETS, I.V. MENZHINSKAYA, A.I. GUS, G.R. BAYRAMOVA, G.T. SUKHIKH

GAM-COVID-VAC (SPUTNIK V) VACCINE HAS NO ADVERSE EFFECT ON OVARIAN RESERVE IN REPRODUCTIVE-AGE WOMEN

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Relevance. *There is limited evidence on the effect of various vaccines on the human reproductive system. Potential adverse effects of vaccines on fertility are associated with autoimmune disorders, which might cause gonadal damage. Currently, several studies are underway investigating the impact of COVID -19 vaccines on human fertility. To our best knowledge, there is only one study published which demonstrated no adverse effects of the COVID -19 vaccine on assisted reproductive technology outcomes.*

Aim. *To investigate the effect of the Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine on ovarian reserve and antiphospholipid antibody level in reproductive-age women.*

Materials and methods. *The prospective study included 51 women vaccinated against COVID-19 with Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine. The inclusion criteria were age from 18 to 45, preserved menstrual function, normal ovarian reserve, no history of COVID-19, negative PCR test result for SARS-CoV-2 and negative SARS-CoV-2 IgG antibody test before vaccination, no pregnancy, and no history of serious illnesses. Clinical evaluation was carried out twice - immediately before immunization and 90 days after the first vaccine component administration. The antral follicle count was measured by pelvic ultrasound. Serum levels of AMH, FSH, TSH, estradiol, antiphospholipid antibodies (aPL) M and G isotypes against cardiolipin (aCL), β2-glycoprotein-1 (aβ2-GP-1), annexin V (aAn V), phosphatidylserine (aPS), and IgG antibodies against SARS-CoV-2 were measured by enzyme immunoassay.*

Results. *There were no significant changes in hormones levels and antral follicle counts before and after vaccination, including in women of advanced reproductive age (⩾37 years). After immunization, aPL antibody levels did not differ significantly from the baseline. There was no correlation between aPL antibody level dynamics and level of FSH and AMH, which indirectly demonstrates no possible autoimmune effect of vaccination on women's fertility.*

Conclusion. *This is the first study investigating the effect of the Gam-COVID-Vac vaccine on ovarian reserve parameters and aPL antibody levels. The preliminary results prove that the Gam-COVID-Vac vaccine in women of reproductive age does not adversely impact ovarian reserve.*

Keywords: *vector-based vaccine, COVID-19 , SARS-CoV-2, Gam-COVID-Vac (Sputnik V), ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating hormone, antiphospholipid antibodies.*

Authors' contributions. Dolgushina N.V.: collection and analysis of the literature data, writing the article, statistical data processing; Drapkina Yu.S.: collecting the clinical material; Menzhinskaya I.V.: measuring the level of autoantibodies before/after vaccination; Ivanets T.Yu.: assessment of the hormonal profile before/after vaccination; Krechetova L.V.: assessment of the level of IgG antibodies to SARS-CoV-2; Gus A.I.: analysis of ultrasound data of follicles; Menzhinskaya I.V., Ivanets T.Yu., Krechetova L.V., Bairamova G.R.: editing the manuscript of the article; Sukhikh G.T.: editing and approving the publication.

Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The study was supported by the Charitable Foundation "Contribution to the Future" within the framework of the special program "Let's Stop the Coronavirus Together".

For citation: Dolgushina N.V., Drapkina Yu.S., Krechetova L.V., Ivanets T.Yu., Menzhinskaya I.V., Gus A.I., Bairamova G.R., Sukhikh G.T. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on the ovarian reserve in reproductive-age women. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2021; 7: 81-86 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.81-86

В настоящее время во всем мире проводится вакцинация от новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Доля вакцинированного населения достигает в некоторых странах высоких цифр, например, на Мальте составляет 73,8%. В России доля вакцинированного населения на 02.07.2021 составила 11,98% (https://yandex.ru/covid19/stat).

Несмотря на широкое применение вакцинации во всем мире в научной литературе имеются ограниченные данные о влиянии различных видов вакцин на репродуктивную функцию человека [1–4]. Возможное негативное влияние вакцин на репродуктивные органы и ткани связывают с развитием аутоиммунного процесса с вовлечением гонад, других эндокринных органов или развитием антифосфолипидного синдрома (АФС). Также бесплодие часто является вторичным состоянием на фоне развития ревматических заболеваний в рамках синдрома ASIA. Так, у женщин при системной красной волчанке (СКВ) часто развивается аутоиммунный оофорит, и, как следствие, преждевременная недостаточность яичников, у мужчин – нарушение сперматогенеза. У трети женщин с СКВ выявляет-

ся АФС. У женщин с аутоиммунным тиреоидитом нередко нарушается менструальный цикл, развивается бесплодие, отмечается повышенный риск репродуктивных потерь [5, 6]. Индукция АФС теоретически может быть ассоциирована с вакцинацией. Например, IgM антитела, вырабатываемые после введения столбнячного анатоксина, взаимодействуют как с токсином, так и с кардиолипином, связанным с β2-гликопротеином-1 (β2-ГП-1). Кроме того, было экспериментально установлено, что введение столбнячного анатоксина вместе с адъювантами (гидроксидом алюминия или глицеролом) вызывает развитие АФС у мышей предрасположенной линии, ранее не имевших аутоиммунных заболеваний [7]. В другом исследовании было показано, что иммунизация мышей субъединичной вакциной на основе пептидов цитомегаловируса, также приводит к развитию подобного синдрома [8]. Наличия гомологии между столбнячным анатоксином или другими антигенами, использованными для вакцинации, и пептидами человека, и применения адъювантов может быть достаточно, чтобы вызвать развитие АФС, и, соответственно, нарушение функции репродуктивной системы [9].

На данный момент на стадии проведения находится несколько исследований по изучению влияния вакцинации от COVID-19 на репродуктивную функцию человека (www.clinicaltrials.gov). Опубликованы данные одного исследования, в котором не было выявлено негативного влияния вакцинации на сперматогенез у мужчин [10]. Аналогичные данные получены российскими исследователями [11]. В отношении влияния вакцинации от COVID-19 на женскую репродуктивную функцию опубликованы данные единственного исследования, в котором не было выявлено негативного влияния вакцинации на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий [12]. В связи с важностью и малой изученностью проблемы исследование влияния вакцины от COVID-19 на репродуктивную функцию у женщин является чрезвычайно актуальным. Поскольку из всех отечественных вакцин только вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) прошла все стадии клинических испытаний, именно эта вакцина была выбрана для изучения влияния на овариальный резерв у женщин [13].

Целью исследования было оценить влияние вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) на овариальный резерв и уровень антифосфолипидных антител у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

В проспективное исследование была включена 51 женщина, которой была проведена вакцинация от SARS-CoV-2, вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 45 лет, сохраненная менструальная функция, нормальный овариальный резерв, отсутствие в анамнезе COVID-19, отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на IgG антитела к SARS-CoV-2 перед вакцинацией. Критериями невключения были противопоказания к вакцинации согласно инструкции, беременность и период лактации, онкологические заболевания любой локализации, ревматические и аутоиммунные заболевания, туберкулез, хронические системные инфекции, отягощенный аллергологический анамнез, проводимая гормональная терапия, в том числе гормональная контрацепция, и любая вакцинация за 30 дней до включения в исследование, лечение иммуноглобулинами и иммуномодулирующими препаратами за 3 месяца до включения в исследование. Критериями исключения были заболевание COVID-19 в период вакцинации, серьезная нежелательная реакция, требующая отмены ввода 2-й дозы вакцины, отказ пациентки от дальнейшей вакцинации.

Обследование пациенток проводилось дважды – непосредственно перед вакцинацией и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины: проводился осмотр врача акушера-гинеколога, взятие крови на 2–5-й день менструального цикла, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза на 5–7-й день менструального цикла с оценкой количества антральных фолликулов (КАФ).

Определение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллерова гормона (АМГ) и эстрадиола выполнялось в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов данного производителя. Определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) выполнялось в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «IMMULITE 2000» (Siemens, США). Исследование сыворотки крови на антифосфолипидные антитела (АФА) классов M и G: к кардиолипину (аКЛ), β_2-гликопротеину-1 (аβ_2-ГП-1), аннексину V (аАн V), фосфатидилсерину (аФС), выполнялось с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов «ORGENTEC Diagnostika» (Германия). Также проводилось определение антител класса IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Набор реагентов для выявления антител класса G к spike белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа» (НПО «Диагностические системы», Россия). Измерение результатов производилось на спектрофотометре «Infinite F50» (TECAN, США).

Овариальный резерв у женщин оценивался на основании определения АМГ, ФСГ и КАФ. Овариальный резерв считали нормальным при уровне АМГ⩾1,2 нг/мл, уровне ФСГ<12 МЕ/л, КАФ⩾ 5 фолликулов в обоих яичниках [14].

Статистический анализ

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Данные были представлены абсолютными показателям и % для категориальных данных, медианами (с интерквартильным размахом, 25%–75%) для количественных данных. Сравнение данных

проводилось методами попарного тестирования - с применением парного *t*-критерия Вилкоксона для связанных выборок в виду ненормального распределения данных для всех величин. Нормальность распределения данных оценивалась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты

Возраст женщин составил 31,0 (26,0–36,0) лет, индекс массы тела (ИМТ) – 22,7 (19,4–25,5) кг/м^2. При оценке клинико-анамнестических данных было выявлено, что заболеваемость пациенток была низкая: 4 (7,8%) женщины указали на наличие эндометриоза, 4 (7,8%) – миомы матки, 2 (3,9%) – полипов эндометрия, 2 (3,9%) – синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), 7 (12,9%) – доброкачественных заболеваний шейки матки, 12 (23,5%) – хронического тонзиллита,12 (23,5%) – хронического гастрита, 3 (5,9%) – хронического цистита, 4 (7,8%) – полиноза.

Вакцинация в целом переносилась пациентками хорошо, не было отмечено серьезных нежелательных явлений на введение вакцины. Реакция на введение вакцины чаще отмечалась после введения 2-го компонента и была кратковременной (1–2 дня). У 34 (66,7%) женщин отмечалась местная реакция в месте введения вакцины, у 39 (76,5%) – субфебрильная температура, у 6 (11,7%) – фебрильная температура, у 23 (45,1%) – симптомы интоксикации в виде головной боли и/или миалгии. 3 (5,9%) женщины не отметили у себя каких-либо реакций на введение вакцины.

Специфические IgG антитела к SARS-CoV-2 были выявлены у всех вакцинированных пациенток, и только у одной пациентки (1,9%) их уровень не достиг порогового значения позитивности.

При сравнении средних параметров гормонального профиля и КАФ не было отмечено значимого изменения уровня гормонов и КАФ до и после вакцинации (таблица).

При сравнении динамики изменения уровня АМГ, ФСГ и КАФ у пациенток позднего репродуктивного возраста (ПРВ) (⩾37 лет, n=11) по сравнению с пациентками раннего репродуктивного воз-

Рисунок. Уровень антифосфолипидных антител (Ед/мл) у пациенток до и после вакцинации, $p>0,05$ (парный *t*-критерий Вилкоксона)

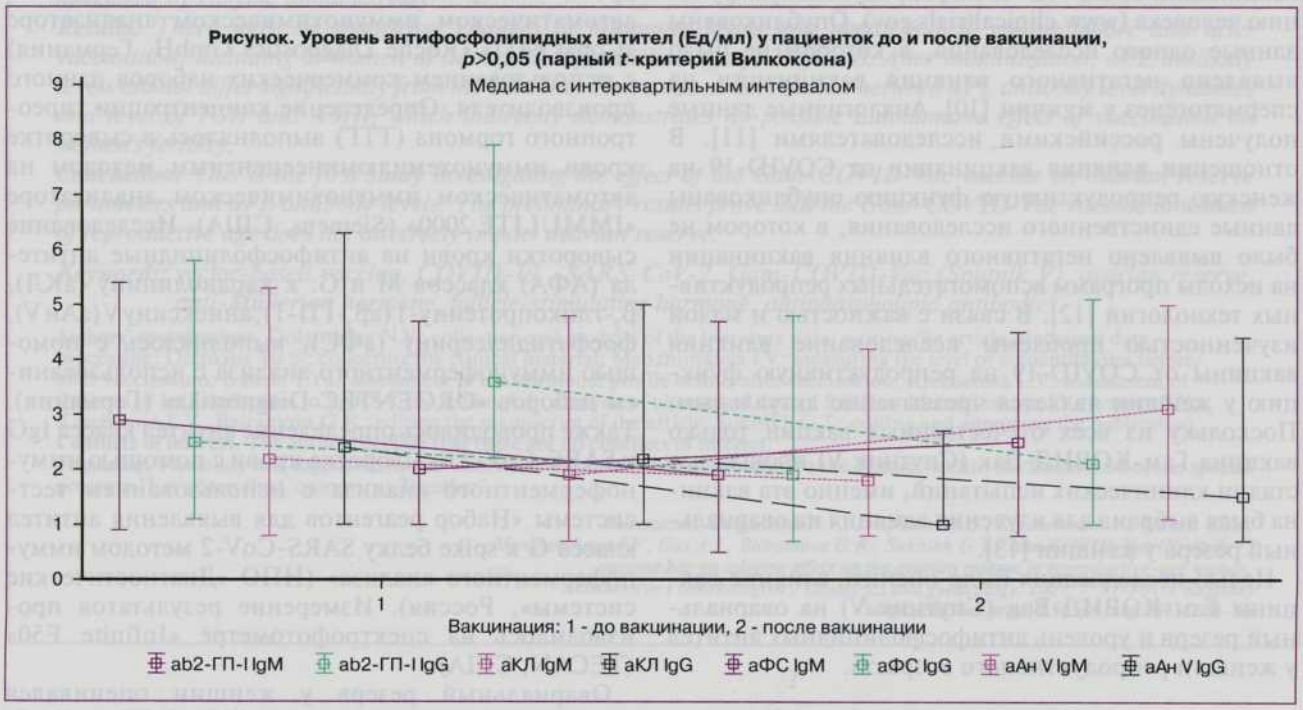


Таблица. Гормональный профиль и КАФ пациенток до и после вакцинации

Параметр	До вакцинации	Через 90 дней после вакцинации	Парный *t*-критерий Вилкоксона, *p*
АМГ, нг/мл	3,20 (1,89–5,00)	3,30 (2,10–4,99)	0,798
ФСГ, МЕ/л	6,60 (4,70–7,80)	6,20 (4,90–8,00)	0,542
ТТГ, МЕ/л	2,10 (1,30–2,80)	1,90 (1,60–2,80)	0,967
Эстрадиол, пмоль/л	169,5 (105,0–283,1)	185,0 (121,0–384,0)	0,505
КАФ	8 (6–10)	8 (5–10)	0,633

раста (РРВ) (<37 лет, n=40) не было выявлено значимой разницы. Дельта уровня АМГ в группе ПРВ составила 0,10 (-0,24–0,50) нг/мл, в группе РРВ – 0,07 (-0,19–0,55) (p>0,05). Дельта уровня ФСГ в группе ПРВ составила (-0,30) (-1,80–0,90) МЕ/л, в группе РРВ (-0,15) (-0,77–1,20) МЕ/мл (p>0,05).

Далее был проанализирован уровень АФА до и после вакцинации (рисунок). Наблюдалось незначительное снижение уровня а-β_2-ГП-I IgM, аКЛ IgG, аФС IgG и аАн V IgG и повышение аАн V IgM после вакцинации по сравнению с исходными значениями. При этом почти у всех пациенток уровень АФА не превысил референсные значения. Повышение АФА за пределы референсных значений наблюдалось только у 3 (5,9%) женщин.

Для анализа изменения овариального резерва в зависимости от уровня АФА был проведен корреляционный анализ зависимости изменения уровня АМГ, ФСГ и АФА, в результате которого не было выявлено значимых корреляционных связей (p>0,05).

На сегодняшний день отсутствуют данные по влиянию вакцины на овариальную функцию у женщин. Вместе с тем, опубликованы исследования, указывающие на возможное негативное влияние перенесенного заболевания COVID-19 на репродуктивную функцию. Так, в ряде работ выявлена широкая представленность рецепторов SARS-CoV-2 (ангиотензин превращающего фермента (ACE2), трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), CD147 (баисигина)) в репродуктивных органах и тканях человека [15–19]. В исследовании китайских коллег при проведении многомерного иерархического линейного регрессионного анализа показано, что заболевание COVID-19 было значимо ассоциировано со снижением уровня АМГ (β=-0,191; 95% ДИ: -1,177–0,327; p=0,001), что свидетельствует о том, что заболевание COVID-19 может быть причиной снижения функции яичников [20].

Заключение

Настоящее исследование является первым, посвященным изучению влияния отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак на овариальную функцию и уровень АФА, как маркера аутоиммунных процессов, у женщин. Все пациентки, включенные в исследование, имели нормальный овариальный резерв и не имели серьезных соматических заболеваний. У них также были исключены все факторы, которые могли бы как-то повлиять на избыточный аутоиммунный ответ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцина Гам-КОВИД-Вак не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин, в том числе у пациенток позднего репродуктивного возраста. Кроме того, не отмечается повышение уровня АФА, а также связи изменения уровня ФСГ, АМГ и АФА, что косвенно свидетельствует об отсутствии изменения репродуктивной функции аутоиммунного генеза под влиянием вакцины. Данное исследование продолжается, объем исследуемой группы в общей сложности составит 200 женщин.

Литература/References

1. *Wacholder S., Chen B.E., Wilcox A., Macones G., Gonzalez P., Befano B.* et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. BMJ. 2010; 340: c712. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c712.
2. *Panagiotou O.A., Befano B.L., Gonzalez P., Rodríguez A.C., Herrero R., Schiller J.T.* et al. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial. BMJ. 2015; 351: h4358. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.h4358.
3. *Wiesen A.R., Littell C.T.* Relationship between prepregnancy anthrax vaccination and pregnancy and birth outcomes among US army women. JAMA. 2002; 287(12): 1556-60. https://dx.doi.org/10.1001/jama.287.12.1556.
4. *Catherino W.H., Levi A., Kao T.C., Leondires M.P., McKeeby J., Segars J.H.* Anthrax vaccine does not affect semen parameters, embryo quality, or pregnancy outcome in couples with a vaccinated male military service member. Fertil. Steril. 2005; 83(2): 480-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.965.
5. *Carp H.J.A., Selmi C., Shoenfeld Y.* The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. J. Autoimmun. 2012; 38(2-3): J266-74. https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.016.
6. *Перминова С.Г.* Бесплодие у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Медицинский совет. 2012; 7: 40-4. [Perminova S.G. Infertility in women with autoimmune thyroid pathology. Medical Council. 2012; 7: 40-4. (in Russian)].
7. *Zivkovic I., Stojanovic M., Petrusic V., Inic-Kanada A., Dimitrijevic L.* Induction of APS after TTd hyper-immunization has a different outcome in BALB/c and C57BL/6 mice. Am. J. Reprod. Immunol. 2011; 65(5): 492-502. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00922.x.
8. *Gharavi A.E., Pierangeli S.S., Espinola R.G., Liu X., Colden-Stanfield M., Harris E.N.* Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. Arthritis Rheum. 2002; 46(2): 545-52. https://dx.doi.org/10.1002/art.10130.
9. *Cruz-Tapias P., Blank M., Anaya J.M., Shoenfeld Y.* Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. Curr. Opin. Rheumatol. 2012; 24(4): 389-93. https://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835448b8.
10. *Safrai M., Reubinoff B., Ben-Meir A.* BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine does not impair sperm parameters. medRxiv preprint. May, 2021. https://dx.doi.org/10.1101/2021.04.30.21255690.
11. *Елагин В.В., Адамян Л.В., Вечорко В.И., Дорошенко Д.А., Дашко А.А., Филиппов О.С., Степанян А.А., Медведева И.В.* Вакцинация против COVID-19 и репродуктивное здоровье мужчин (предварительные данные). Проблемы репродукции. 2021; 27(4). [Elagin V.V., Adamyan L.V., Vechorko V.I., Doroshenko D.A. et al. Vaccination against COVID-19 and reproductive health of men (preliminary data). Russian Journal of Human Reproduction. 2021; 27(4). (in Russin)]. DOI 10.17116/repro2021270410.
12. *Orvieto R., Noach-Hirsh M., Segev-Zahav A., Haas J., Nahum R., Aizer A.* Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? Reprod. Biol. Endocrinol. 2021; 19(1): 69. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-021-00757-6.
13. *Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S.* et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021; 397(10275): 671-81. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
14. Клинические рекомендации. Женское бесплодие. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация репродукции человека; 2021. 81с. [Clinical recommendations "Female infertility." 2021. 81 p. (in Russian)].
15. *Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect. Dis. Poverty. 2020; 9(1): 45. https://dx.doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x.

16. *Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L., Yang G.* et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. Mol. Hum. Reprod. 2020; 26(6): 367-73. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaaa030.
17. *Smedts A.M., Lele S.M., Modesitt S.C., Curry T.E.* Expression of an extracellular matrix metalloproteinase inducer (basigin) in the human ovary and ovarian endometriosis. Fertil. Steril. 2006; 86(3): 535-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.042.
18. *Li K., Nowak R.A.* The role of basigin in reproduction. Reproduction. 2019; REP-19-0268.R1. https://dx.doi.org/10.1530/REP-19-0268.
19. *Долгушин Г.О., Романов А.Ю.* Влияние SARS-COV-2 репродукцию человека. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 6-12. [Dolgushin G.O., Romanov A.Yu. Effects of SARS-CoV-2 on human reproduction. Obstetrics and Gynecology. 2020; 11: 6-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.6-12.
20. *Ding T., Wang T., Zhang J., Cui P., Chen Z., Zhou S.* et al. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: An Observational Study. Front. Med. 2021; 8: 635255. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.635255.

Поступила 16.07.2021
Принята в печать 20.07.2021
Received 16.07.2021
Accepted 20.07.2021

Сведения об авторах:
Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-49-77. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: julia.drapkina@gmail.com 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кречетова Любовь Валентиновна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-11-83. E-mail: k_l_v_@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Иванец Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-25-66. E-mail: t_ivanets@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Менжинская Ирина Владимировна, к.м.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(915)345-06-59. E-mail: i_menzinskaya@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Гус Александр Иосифович, д.м.н., профессор, заведующий отделением ультразвуковой диагностики, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(985)231-97-44. E-mail: a_gus@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Байрамова Гюльдана Рауфовна, д.м.н., заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(909)994-77-00. E-mail: g_bairamova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-18-00. E-mail: secretariat@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Nataliya V. Dolgushina, Dr. Med. Sci., Deputy Director – Head of the Department of Research Administration, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-49-77. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Yulia S. Drapkina, Ph.D., Obstetrition-Gynecologist at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: julia.drapkina@gmail.com. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Lyubov V. Krechetova, Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Clinical Immunology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-11-83. E-mail: k_l_v_@mail.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Tatiana Yu. Ivanets, Dr. Med. Sci., Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-25-66. E-mail: t_ivanets@oparina4.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Irina V. Menzhinskaya, Dr. Med. Sci., Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(915)345-06-59. E-mail: i_menzinskaya@oparina4.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Alexander I. Gus, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department Ultrasound Diagnostic Imaging, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(985)231-97-44. E-mail: a_gus@oparina4.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Gyuldana R. Bayramova, Dr. Med. Sci., Clinical Care Supervisor at the Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(909)994-77-00. E-mail: g_bairamova@oparina4.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Gennady T. Sukhikh, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the RAS, Director of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-18-00. E-mail: secretariat@oparina4.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушерок России

XXII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя

29 сентября – 1 октября 2021

МВЦ «Крокус Экспо», 3 павильон, 4 этаж, 20 зал, метро Мякинино

Направления научной программы

- Коронавирусная инфекция — COVID-19 в акушерстве, гинекологии и неонатологии
- Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях; профилактика абортов и их осложнений
- Клинические рекомендации по оказанию акушерской, гинекологической и неонатальной помощи
- Непрерывное профессиональное медицинское образование
- Психологические аспекты взаимоотношений врача и пациента
- Правовые основы защиты профессиональной репутации врача

Акушерство

- Неотложные состояния в акушерстве
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве
- Невынашивание беременности и преждевременные роды
- Актуальные вопросы «больших акушерских синдромов»
- Экстрагенитальные заболевания и беременность
- Онкологические заболевания и беременность
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Эндокринная патология и беременность
- Фетальная медицина — перспективы развития
- Инфекции в акушерстве
- Менеджмент крови пациента в акушерстве

Гинекология

- Детская гинекология: нерешенные вопросы
- Заболевания вульвы, влагалища и шейки матки
- Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы
- Миома матки, эндометриоз
- Неотложная гинекология
- Гинекологическая эндокринология
- Бесплодие в браке. Репродуктивное здоровье семьи
- Онкогинекологические заболевания
- Патология молочных желез
- Эстетическая гинекология
- Контрацепция в современных условиях
- Инфекционно-воспалительные заболевания
- Актуальные вопросы физиотерапии в гинекологии

Неонатология

- Реанимация и интенсивная терапия в неонатологии
- Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного
- Грудное вскармливание. Нутритивная поддержка новорожденных
- Поражения ЦНС новорожденных
- Клинический аудит в неонатологическом стационаре
- Перинатальная кардиология
- Проблемы неонатальной хирургии
- Перинатальный консилиум
- Патология гемостаза у новорожденных
- Стволовые клетки в комплексной терапии новорожденных

Медико-генетическое консультирование и исследования для решения актуальных задач акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины и неонатологии

Лабораторные технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии

В рамках форума

XXIII Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии
Охрана здоровья матери и ребенка – 2021

Всероссийский научно-образовательный конгресс
«Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии»

XI Научно-практическая конференция
«Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»

IX Всероссийская конференция
«Иммунология репродукции»

МЕДИ Экспо

Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru

Реклама

©Коллектив авторов, 2021

Ю.С. ДРАПКИНА, Н.В. ДОЛГУШИНА, Т.В. ШАТЫЛКО, М.А. НИКОЛАЕВА, И.В. МЕНЖИНСКАЯ, Т.Ю. ИВАНЕЦ, Л.В. КРЕЧЕТОВА, А.М. КРАСНЫЙ, С.И. ГАМИДОВ, Г.Р. БАЙРАМОВА, Г.Т. СУХИХ

ВАКЦИНА ГАМ-КОВИД-ВАК (СПУТНИК V) НЕ ОКАЗЫВАЕТ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ У МУЖЧИН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. *В период пандемии и масштабной вакцинации от COVID-19 особо важное значение приобретают исследования влияния различных видов вакцин на репродуктивную функцию человека. Предполагается возможность негативного воздействия вакцинации на репродуктивные органы и ткани в результате развития аутоиммунного процесса, вовлекающего гонады. В настоящее время проводятся исследования по влиянию вакцинации от коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV2, на репродуктивную функцию мужчин и женщин. Опубликованы результаты трех исследований, в которых не было выявлено негативного влияния вакцинации на сперматогенез у мужчин.*

Цель. *Оценить влияние вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) на сперматогенез, гормональный профиль и уровень антифосфолипидных антител у мужчин.*

Материалы и методы. *В проспективное исследование было включено 45 мужчин, которым была проведена вакцинация от COVID-19 вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 55 лет, отсутствие в анамнезе заболевания COVID-19, отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на IgG-антитела к SARS-CoV-2 перед вакцинацией, отсутствие тяжелых соматических заболеваний. Обследование пациентов проводилось дважды – непосредственно перед вакцинацией и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины. Оценивалась спермограмма, проводилось определение уровня ФСГ, ЛГ, ТТГ и тестостерона общего, исследование крови с помощью иммуноферментного анализа на антифосфолипидные антитела (АФА) классов M и G к кардиолипину (аКЛ), β_2-гликопротеину-1 (аβ2-ГП-1), аннексину V (аАн V), фосфатидилсерину (аФС), а также на IgG-антитела к SARS-CoV-2.*

Результаты. *Не было отмечено значимого изменения параметров спермограммы и уровня гормонов до и после вакцинации, в том числе у мужчин с умеренной патоспермией (олигоастено- и/или тератозоспермией). Уровень АФА после вакцинации не повышался по сравнению с исходным уровнем. Также не было отмечено связи динамики уровня антиспермальных антител, АФА и параметров спермограммы, что косвенно свидетельствует об отсутствии изменений репродуктивной функции, связанных с этим аутоиммунным фактором, после вакцинации у мужчин.*

Заключение. Проведенное исследование является одним из первых, посвященных изучению влияния отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак на сперматогенез, гормональный профиль и уровень АФА у мужчин. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение вакцины Гам-КОВИД-Вак не оказывает негативного влияния на репродуктивную функцию у мужчин.

Ключевые слова: *векторная вакцина, COVID-19, SARS-CoV-2, Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), сперматогенез, тестостерон, аутоиммунные состояния, антифосфолипидные антитела.*

Вклад авторов. Долгушина Н.В.: сбор и анализ литературных данных, написание статьи, статистическая обработка данных; Драпкина Ю.С.: набор клинического материала; Гамидов С.И., Шатылко Т.В.: сбор анамнеза, подготовка первичной медицинской документации; Менжинская И.В.: измерение уровня аутоантител до/после вакцинации; Иванец Т.Ю.: оценка гормонального профиля до/после вакцинации; Николаева М.А.: исследование спермограммы, антиспермальных анител; Красный А.М.: исследование ДНК-фрагментации сперматозоидов; Кречетова Л.В.: оценка уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2; Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р.: редактирование рукописи статьи; Сухих Г.Т.: редактирование и утверждение публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Благотворительного фонда «Вклад в будущее» в рамках программы-акции «Остановим коронавирус вместе».

Для цитирования: Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Красный А.М., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 88-94

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.88-94

© A group of authors, 2021

YU.S. DRAPKINA, N.V. DOLGUSHINA, T.V. SHATYLKO, M.A. NIKOLAEVA, I.V. MENZHINSKAYA, T.YU. IVANETS, L.V. KRECHETOVA, A.M. KRANYI, S.I. GAMIDOV, G.R. BAIRAMOVA, G.T. SUKHIKH

GAM-COVID-VAC (SPUTNIK V) VACCINE HAS NO ADVERSE EFFECT ON SPERMATOGENESIS IN MEN

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Relevance. *During the pandemic and large-scale vaccination against COVID-19, studies of the effect of various types of vaccines on human reproductive function have become particularly important. Vaccination may have a negative impact on the reproductive organs and tissues due to the development of an autoimmune process involving the gonads. Currently, there are some studies on the effect of vaccination against coronavirus infection caused by SARS-CoV2 on the male and female reproductive function. The absence of a negative effect of vaccination on spermatogenesis in men has already been demonstrated in the results of three studies.*

Objective. *To evaluate the effect of the Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine on spermatogenesis and the level of antiphospholipid antibodies in men.*

Materials and methods. *The prospective study included 45 men who were vaccinated against COVID-19 with Gam-COVID-Vac (Sputnik V). The criteria for inclusion in the study were the age from 18 to 55 years, the absence of a previous history of COVID-19, a negative RT-PCR result in SARS-CoV-2 testing, negative SARS-CoV-2 IgG results prior to vaccination, and the absence of severe somatic diseases. The patients were examined twice: immediately before vaccination and 90 days after the first dose was injected. We evaluated spermogram parameters, determined the levels of FSH, LH, TSH and total testosterone, and analyzed blood for IgM and IgG antiphospholipid antibodies (aPL) to cardiolipin (aCL), β2-glycoprotein-1 (aβ2-GP1), annexin V (aAnV), phosphatidylserine (aPS), as well as IgG antibodies to SARS-CoV-2 using enzyme immunoassay.*

Results. *There were no significant changes in the parameters of spermogram and hormone levels before and after vaccination; men with moderate impairment of spermatogenesis (oligoasteno- and/or teratozoospermia) did not show considerable changes either. The level of aPL after vaccination did not increase compared to the baseline level. Besides, there was no correlation between the dynamics of the level of antisperm antibodies, aPL and spermogram parameters. These findings indirectly indicate that there are no changes in the reproductive function associated with this autoimmune factor after vaccination in men.*

Conclusion. *This is one of the first studies that has revealed the effect of the Gam-COVID-Vac vaccine on spermatogenesis, hormonal profile and aPL level in men. The obtained results demonstrate that the Gam-COVID-Vac vaccine does not have a negative effect on the reproductive function in men.*

Keywords: *vector-based vaccine, COVID-19, SARS-CoV-2, Gam-COVID-Vac (Sputnik V), spermatogenesis, testosterone, autoimmune conditions, antiphospholipid antibodies.*

Authors' contributions. Dolgushina N.V.: collection and analysis of the literature data, writing the article, statistical data processing; Drapkina Yu.S.: collecting the clinical material; Gamidov S.I., Shatylko T.V.: taking histories, preparing primary medical documentation; Menzhinskaya I.V.: measuring the level of autoantibodies before/after vaccination; Ivanets T.Yu.: assessment of the hormonal profile before/after vaccination; Nikolaeva M.A.: study of spermograms, antisperm antibodies; Krasnyi A.M.: study of sperm DNA fragmentation; Krechetova L.V.: assessment of the level of IgG antibodies against SARS-CoV-2; Shatylko T.V., Nikolaeva M.A., Menzhinskaya I.V., Ivanets T.Yu., Krechetova L.V., Gamidov S.I., Bairamova G.R.: editing the manuscript of the article; Sukhikh G.T.: editing and approving the publication.

Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interests.

Financing. The study was supported by the Charitable Foundation "Contribution to the Future" within the framework of the special program "Let's Stop the Coronavirus Together".

For citation: Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V., Shatylko T.V., Nikolaeva M.A., Menzhinskaya I.V., Ivanets T.Yu., Krechetova L.V., Krasnyi A.M., Gamidov S.I., Bairamova G.R., Sukhikh G.T. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on spermatogenesis in men. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2021; 7: 88-94 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.88-94

Одним из эффективных способов профилактики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 является вакцинация. В 2020 г. была зарегистрирована вакцина Гам-Ковид-Вак, содержащая фрагмент генетического материала SARS-CoV-2 [1]. В настоящее время во всем мире проводится вакцинация от новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, однако доля вакцинированных людей в разных странах колеблется от 75,6% (Мальта) до 0,01% (Уганда). В России на 05.07.2021 доля вакцинированного населения составила 12,19% (https://yandex.ru/covid19/stat). Несмотря на доказанную высокую эффективность вакцины Гам-Ковид-Вак в отношении профилактики тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, у многих мужчин вызывает опасение возможное влияние вакцинации на

репродуктивное здоровье. Одной из причин, послужившей началом изучения влияния вакцины Гам-Ковид-Вак на репродуктивное здоровье, выступает возможное влияние вакцинации на развитие аутоиммунных заболеваний с вовлечением гонад [2–4].

За все время вакцинации в литературе накоплено мало данных о влиянии различных видов вакцин на репродуктивную функцию человека [5–7]. Вакцина Гам-Ковид-Вак является комбинированной векторной вакциной, в основе которой использован аденовирусный вектор. В работе Talotta et al., опубликованной в 2021 г., было сделано предположение о том, что вакцины на основе аденовирусных векторов могут вызывать нарушения регуляции синтеза интерферонов (ИФН) типа I [8]. Изменения синтеза ИФН типа I теоретически могут приводить к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям, среди которых следует выделить системную красную волчанку (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС) и ревматоидный артрит (РА) [9].

Согласно результатам мета-анализа Bin Wang et al. (2017), включающего 16 обсервационных исследований, вакцинация повышает риск развития СКВ и РА [10]. Кроме этого, было экспериментально установлено, что введение столбнячного анатоксина вместе с адъювантами у предрасположенной линии мышей сопровождалось развитием АФС [11, 12]. Потенциальное влияние вакцинации на развитие иммуновоспалительных ревматических заболеваний и, как следствие, на репродуктивное здоровье мужчин, позволяет по-новому взглянуть на патогенез аутоиммунных реакций, развивающихся у предрасположенных лиц в ответ на введение в организм веществ-адъювантов (ASIA-синдром). На данный момент на стадии проведения находится несколько исследований по влиянию вакцинации от SARS-CoV2 на репродуктивную функцию человека (www.clinicaltrials.gov). Результаты недавно опубликованных единичных исследований не показали негативного влияния вакцинации на сперматогенез у мужчин [13–15]. В связи с этим изучение влияния вакцины от COVID-19 на репродуктивную функцию у мужчин является актуальным научным исследованием. Поскольку из всех отечественных вакцин только вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) прошла все стадии клинических испытаний, она была взята для изучения влияния на сперматогенез у мужчин [16].

Целью исследования было оценить влияние вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) на сперматогенез, гормональный профиль и уровень антифосфолипидных антител у мужчин.

Материалы и методы

В проспективное исследование было включено 45 мужчин, которым была проведена вакцинация от инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 55 лет, нормальные или субнормальные параметры спермограммы перед вакцинацией, отсутствие в анамнезе COVID-19, отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на IgG антитела к SARS-CoV-2 перед вакцинацией. Критериями невключения были противопоказания к вакцинации согласно инструкции, онкологические заболевания любой локализации, ревматические и аутоиммунные заболевания, туберкулез, хронические системные инфекции, отягощенный аллергологический анамнез, проводимая гормональная терапия и любая вакцинация за 30 дней до включения в исследование, лечение иммуноглобулинами и иммуномодулирующими препаратами за 3 месяца до включения в исследование. Критериями исключения были COVID-19 в период вакцинации, серьезная нежелательная реакция, требующая отмены ввода 2-й дозы вакцины, отказ пациента от дальнейшей вакцинации.

Определение концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), общего тестостерона выполнялось в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов данного производителя. Определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) выполнялось в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «IMMULITE 2000» (Siemens, США). Исследование сыворотки крови на антифосфолипидные антитела (АФА) классов M и G: к кардиолипину (аКЛ), β_2-гликопротеину-1 (аβ_2-ГП-1), аннексину V (аАн V), фосфатидилсерину (аФС), выполнялось с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов «ORGENTEC Diagnostika» (Германия). Также проводилось определение антител класса IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Набор реагентов для выявления антител класса G к spike белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа» (НПО «Диагностические системы», Россия). Измерение результатов производилось на спектрофотометре «Infinite F50» (TECAN, США).

Для оценки патологии эякулята (патоспермия) руководствовались референсными значениями показателей эякулята, согласно лабораторному руководству ВОЗ [17] (табл. 1).

Критериями патоспермии считали:

- олигозооспермия – снижение концентрации сперматозоидов ниже <15 млн/мл;
- астенозооспермия – снижение подвижности сперматозоидов ниже нормальных значений (общая подвижность <40%, сперматозоиды с прогрессивным движением <32%);
- тератозооспермия – повышение количества сперматозоидов с аномальной морфологией (>96%).

Дополнительно проводили количественное определение антиспермальных антител IgG с использованием латексных частиц на поверхности сперматозоидов (норма ⩽ 50%) и определение ДНК-фрагментации сперматозоидов методом TUNEL (норма <15%).

Статистический анализ

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Данные были представлены абсолютными показателям и % для категориальных данных, медианами (с интерквартильным размахом) для количественных данных. Сравнение медиан проводилось методами попарного тестирования – с применением парного *t*-критерия Вилкоксона для связанных выборок в виду ненормального распределения данных для всех величин. Нормальность распределения данных оценивалась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты

Возраст мужчин составил 36,0 (30,0–44,0) лет, индекс массы тела (ИМТ) – 25,9 (23,5–28,7) кг/м^2. При оценке клинико-анамнестических данных было выявлено, что заболеваемость пациентов была низкая и была представлена бронхиальной астмой – у 2 (4,4%), артериальной гипертонией – у 1 (2,2%), хроническим тонзиллитом – у 2 (4,4%), хроническим гастритом – у 3 (6,7%), хроническим простатитом – у 3 (6,7%), полинозом – у 3 (6,7%) мужчин.

Вакцинация в целом переносилась пациентами хорошо, не было отмечено серьезных нежелательных явлений на введение вакцины. Реакция на ведение вакцины чаще отмечались после 2-го компонента и была кратковременной (1–2 дня). У 7 (15,5%) пациентов отмечалась местная реакция в месте введения вакцины, у 43 (95,5%) – субфебрильная температура, у 13 (28,9%) – симптомы интоксикации в виде головной боли и/или миалгии.

Специфические антитела к SARS-CoV-2 IgG были выявлены почти у всех вакцинированных пациентов, только у 3 (6,7%) пациентов их уровень не достиг порогового значения позитивности.

При сравнении средних параметров спермограммы до и после вакцинации не было получено значимых отличий, включая уровень антиспермальных антител класса G и ДНК-фрагментацию сперматозоидов (табл. 2).

При сравнении динамики параметров спермограммы до и после вакцинации у мужчин с пато-

Таблица 1. Минимальные референсные значения показателей эякулята (5-й процентиль и 95%-й доверительный интервал) согласно руководству ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, 2010 г.

Показатель	Минимальное референсное значение
Объем эякулята (мл)	1,5 (1,4–1,7)
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (10^6 на эякулят)	39 (33–46)
Концентрация сперматозоидов (10^6 на мл)	15 (12–16)
Общая подвижность (PR+NP, %)	40 (38–42)
Прогрессивная подвижность (PR, %)	32 (31–34)
Жизнеспособность (живые сперматозоиды, %)	58 (55–63)
Морфология сперматозоидов (нормальные формы, %)	4,0 (3,0–4,0)

Таблица 2. Параметры спермограммы пациентов до и после вакцинации

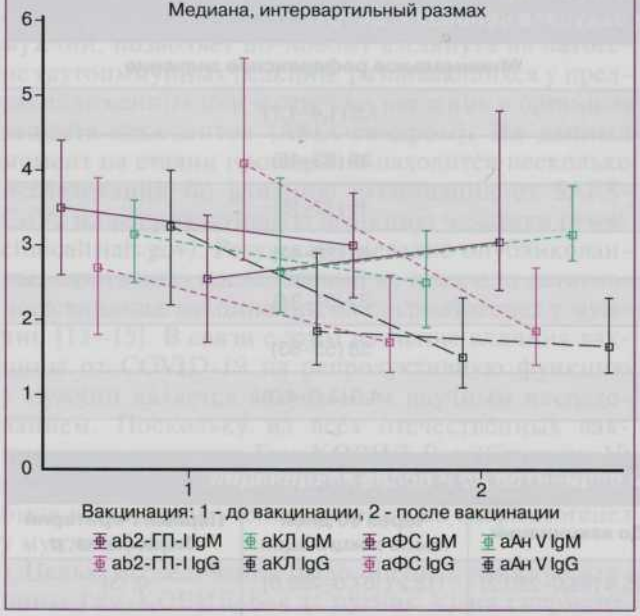
Параметр	До вакцинации	Через 90 дней после вакцинации	Парный *t*-критерий Вилкоксона, *p*
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (10^6 на эякулят)	125,4 (88,0–280,2)	178,2 (107,0–288,0)	0,131
Концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята (10^6 на мл)	45,0 (25,0–83,0)	53,5 (32,0–79,0)	0,702
Общая подвижность (%)	53,5 (43,5–66,5)	54,0 (41,0–65,0)	0,339
Прогрессивная подвижность (%)	46,0 (32,5–58,0)	45,5 (28,0–60,0)	0,349
Жизнеспособность (живые сперматозоиды, %)	83,0 (74,0–87,5)	83,0 (79,0–87,0)	0,144
Нормальные формы (%)	2,0 (2,0–3,0)	2,0 (2,0–3,0)	0,789
Дефект головки	40,0 (33,0–45,0)	42,0 (40,0–48,0)	0,113
MAR IgG (%)	3,0 (0,0–5,0)	3,0 (1,0–8,0)	0,161
ДНК-фрагментация сперматозоидов (%)	13,9 (11,5–17,5)	11,9 (8,6–16,8)	0,125

спермией (n=17) по сравнению с мужчинами с нормоспермией (n=28) не было выявлено значимой разницы. Дельта концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята у пациентов с патоспермией составила 0,5 (-19,0–8,7), с нормоспермией – 7,0 (-11,0–29,0) (p>0,05). Дельта общей подвижности сперматозоидов у пациентов с патоспермией составила –3,0 (-5,0–1,0)%, с нормоспермией – 3,0 (-5,0–1,0)% (p>0,05). Дельта числа нормальных форм сперматозоидов у пациентов с патоспермией составила 0,0 (0,0–0,0), с нормоспермией – 0,0 (0,0 – 0,0) (p>0,05). Лейкоцитоспермии с концентрацией лейкоцитов более 1 млн/мл не наблюдалось ни у одного пациента как до, так и после вакцинации. При сравнении средних параметров гормонального профиля до и после вакцинации также не было получено значимых отличий показателей (табл. 3).

Далее был проанализирован уровень АФА до и после вакцинации (рисунок). Наблюдалось незначимое снижение уровня а-β_2-ГП-I IgG, аКЛ IgM и аФС IgG после вакцинации по сравнению с исходными значениями. При этом уровень АФА у всех пациентов не превысил референсные значения.

Был проведен корреляционный анализ зависимости изменения параметров спермограммы (общее количество сперматозоидов, общая подвижность сперматозоидов, жизнеспособность, процент морфологически здоровых форм, процент прогрессивно-подвижных форм) и АФА класса M и G к аКЛ, аβ2-ГП-1, аАн V и аФС, в результате которого не было выявлено значимых связей (r<0,20, p>0,05).

Рисунок. Уровень антифосфолипидных антител (Ед/мл) у пациентов до и после вакцинации, p>0,05 (парный t-критерий Вилкоксона)
Медиана, интервартильный размах



В отличие от отсутствия влияния вакцины на сперматогенез у мужчин, имеются данные о негативном влиянии перенесенной COVID-19 на репродуктивную функцию. Была выявлена широкая представленность рецепторов для SARS-CoV-2 (ангиотензин превращающего фермента (ACE2), трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), CD147 (басигина)) в репродуктивных органах и тканях человека [18–22]. Следует подчеркнуть, что спайковый белок SARS связывается с рецептором ACE2, способствуя проникновению вируса в клетку-мишень [23]. В исследовании Haghpanah A. et al. было показано, что проникновение вируса SARS-CoV-2 в сперматогонии, клетки Лейдига, а также клетки Сертоли может приводить к изменению уровня половых гормонов, повышению ДНК фрагментации, а также к снижению подвижности сперматозоидов [24]. Опубликованные результаты других работ подтверждают негативное влияние COVID-19 на сперматогенез [25] и гормональный профиль мужчин [26]. Нельзя исключить, что взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 может инициировать развитие специфического эпидидимоорхита за счет формирования системного васкулита [27, 28].

Заключение

Настоящее исследование является одним из первых, в котором было проведено изучение влияния отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак на сперматогенез, гормональный профиль и уровень АФА у мужчин. Все пациенты, включенные в исследование, исходно имели нормальные или субнормальные показатели спермограммы и не страдали от серьезных соматических заболеваний. У них также были исключены все факторы, которые могли бы как-то повлиять на избыточный аутоиммунный ответ.

Согласно полученным предварительным данным, вакцина Гам-КОВИД-Вак не оказывает негативного влияния на сперматогенез и гормональный профиль у мужчин, в том числе у мужчин с умеренной патоспермией (олигоастено- и/или тератозооспермией). Кроме того, вакцинация не вызывает повышения уровня

Таблица 3. Гормональный профиль пациентов до и после вакцинации

Параметр	До вакцинации	Через 90 дней после вакцинации	Парный t-критерий Вилкоксона, p
ФСГ, МЕ/л	4,80 (3,10–6,40)	4,80 (3,20–7,00)	0,323
ЛГ, МЕ/л	3,20 (2,10–4,36)	4,30 (2,60–5,50)	0,322
ТТГ, МЕ/л	2,10 (1,50–2,70)	2,30 (1,60–2,70)	0,590
Тестостерон, нмоль/л	9,60 (8,30–12,80)	11,80 (9,40–13,20)	0,105

АФА, а также антиспермальных антител (MAR), что косвенно может свидетельствовать об отсутствии изменений репродуктивной функции аутоиммунного генеза под влиянием вакцины. Исследование будет продолжено с включением в исследуемую группу 200 мужчин.

Литература/References

1. Минздрав России зарегистрировал первую в мире вакцину от COVID-19. Министерство здравоохранения Российской Федерации11.08.2020. Дата обращения: 11 августа 2020 г. Архивировано 12 августа 2020 г. [The Russian Ministry of Health has registered the world's first vaccine against COVID-19. Ministry of Health of the Russian Federation (11.08.2020). Circulation date: August 11, 2020 Archived August 12, 2020. (in Russian)].
2. *Перминова С.Г.* Бесплодие у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Медицинский совет. 2012; 7: 40-4. [Perminova S.G. Infertility in women with autoimmune thyroid pathology. Medical Council. 2012; 7: 40-4. (in Russin)].
3. *Toussirot É., Bereau M.* Vaccination and induction of autoimmune diseases. Inflamm. Allergy Drug Targets. 2015; 14(2): 94-8. https://dx.doi.org/10.2174/1871528114666160105113046.
4. *Зайцевская С.А., Долгушина Н.В., Сухих Г.Т.* Влияние вакцин на репродуктивную систему. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 5-10. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.5-10. [Zaitsevskaya S.A., Dolgushina N.V., Sukhikh G.T. The effect of vaccines on the reproductive system. Odstetrics and Gynecology. 2020; 9: 5-10. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.5-10.
5. *Wacholder S., Chen B.E., Wilcox A., Macones G., Gonzalez P., Befano B.* et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. BMJ. 2010; 340: c712. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c712.
6. *Panagiotou O.A., Befano B.L., Gonzalez P., Rodríguez A.C., Herrero R., Schiller J.T.* et al. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV vaccine trial. BMJ. 2015; 351: h4358. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.h4358.
7. *Wiesen A.R., Littell C.T.* Relationship between prepregnancy anthrax vaccination and pregnancy and birth outcomes among US army women. JAMA. 2002; 287(12): 1556-60. https://dx.doi.org/10.1001/jama.287.12.1556.
8. *Talotta R., Robertson E.S.* Antiphospholipid antibodies and risk of post-COVID-19 vaccination thrombophilia: The straw that breaks the camel's back? Cytokine Growth Factor Rev. 2021; 60: 52-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.05.001.
9. *Насонов Е.Л., Авдеева А.С.* Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019; 55(4): 452-61. [Nasonov E.L., Avdeeva A.S. Immuno-inflammatory rheumatic diseases associated with interferon type I: new data. Scientific and practical rheumatology. 2019; 55(4): 452-61. (in Russian)].
10. *Wang B., Shao X., Wang D., Xu D., Zhang J.A.* Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun. Rev. 2017; 16(7): 756-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.012.
11. *Zivkovic I., Stojanovic M., Petrusic V., Inic-Kanada A., Dimitrijevic L.* Induction of APS after TTd hyper-immunization has a different outcome in BALB/c and C57BL/6 mice. Am. J. Reprod. Immunol. 2011; 65(5): 492-502. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00922.x.
12. *Cruz-Tapias P., Blank M., Anaya J.M., Shoenfeld Y.* Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. Curr. Opin. Rheumatol. 2012; 24(4): 389-93. https://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835448b8.
13. *Safrai M., Reubinoff B., Ben-Meir A.* BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine does not impair sperm parameters. medRxiv preprint. May, 2021. https://dx.doi.org/10.1101/2021.04.30.21255690.
14. *Елагин В.В., Адамян Л.В., Вечорко В.И., Дорошенко Д.А., Дашко А.А., Филиппов О.С., Степанян А.А., Медведева И.В.* Вакцинация против COVID-19 и репродуктивное здоровье мужчин (предварительные данные). Проблемы репродукции. 2021; 27(4). https://dx.doi.org/10.17116/repro2021270410. [Elagin V.V., Adamyan L.V., Vechorko V.I., Doroshenko D.A. et al. Vaccination against COVID-19 and reproductive health of men (preliminary data). Russian Journal of Human Reproduction. 2021; 27(4). (in Russin)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro2021270410.
15. *Gonzalez D.C., Nassau D.E., Khodamoradi K., Ibrahim E., Blachman-Braun R., Ory J., Ramasamy R.* Sperm parameters before and after COVID-19 mRNA vaccination. JAMA. 2021 Jun 17. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.9976. Online ahead of print.
16. *Logunov D.Y., Dolzhikova I. V, Shcheblyakov D. V, Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S.* et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021; 397(10275): 671-81. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
17. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. 2010. 287p.
18. *Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect. Dis. Poverty. 2020; 9(1): 45. https://dx.doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x.
19. *Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L., Yang G.* et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. Mol. Hum. Reprod. 2020; 26(6): 367-73. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaaa030.
20. *Smedts A.M., Lele S.M., Modesitt S.C., Curry T.E.* Expression of an extracellular matrix metalloproteinase inducer (basigin) in the human ovary and ovarian endometriosis. Fertil. Steril. 2006; 86(3): 535-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.042.
21. *Li K., Nowak R.A.* The role of basigin in reproduction. Reproduction. 2019; REP-19-0268.R1. https://dx.doi.org/10.1530/REP-19-0268.
22. *Долгушин Г.О., Романов А.Ю.* Влияние SARS-COV-2 репродукцию человека. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 6-12. [Dolgushin G.O., Romanov A.Yu. Effects of SARS-CoV-2 on human reproduction. Obstetrics and Gynecology. 2020; 11: 6-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.6-12.
23. *Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D.* Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell. 2020; 181(2): 281-92. e6. https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058.
24. *Haghpanah A., Masjedi F., Alborzi S., Hosseinpour A., Dehghani A., Malekmakan L., Roozbeh J.* Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. Andrologia. 2021; 53(1): e13883. https://dx.doi.org/10.1111/and.13883.
25. *Holtmann N., Edimiris P., Andree M., Doehmen C., Baston-Buest D., Adams O., Kruessel J.S., Bielfeld A.P.* Assessment of SARS-CoV-2 in human semen – a cohort study. Fertil. Steril. 2020; 114(2): 233-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.028.
26. *Ma L., Xie W., Li D., Shi L., Ye G., Mao Y.* et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. J. Med. Virol. 2021; 93(1): 456-62. https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26259.
27. *Xu J., Qi L., Chi X., Yang J., Wei X., Gong E.* et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). Biol. Reprod. 2006; 74(2): 410-6. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776.
28. *La Marca A., Busani S., Donno V., Guaraldi G., Ligabue G., Girardis M.* Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. Reprod. Biomed. Online. 2020; 41(5): 903-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.07.017.

Поступила 14.07.2021
Принята в печать 20.07.2021
Received 14.07.2021
Accepted 20.07.2021

Сведения об авторах:
Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: julia.drapkina@gmail.com 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-49-77. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шатылко Тарас Валерьевич, к.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(927)620-49-25. E-mail: dialectic.law@gmail.com. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Николаева Марина Аркадьевна, д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-11-83. E-mail: MNikolaeva@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Менжинская Ирина Владимировна, к.м.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(915)345-06-59. E-mail: i_menzinskaya@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Иванец Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-25-66. E-mail: t_ivanets@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кречетова Любовь Валентиновна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-11-83. E-mail: k_l_v_@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Красный Алексей Михайлович, к.б.н., заведующий лабораторией цитологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(963)750-35-35. E-mail: a_krasnyi@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., руководитель отделения андрологии и урологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(963)750-30-28. E-mail: safargamidov@yandex.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Байрамова Гюльдана Рауфовна, д.м.н., заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(909)994-77-00. E-mail: g_bairamova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-18-00. E-mail: secretariat@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Yulia S. Drapkina, Ph.D., Obstetrition-Gynecologist at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: julia.drapkina@gmail.com. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Nataliya V. Dolgushina, Dr. Med. Sci., Deputy Director – Head of the Department of Research Administration, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-49-77. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Taras V. Shatylko, Ph.D., urologist at the Department of Andrology and Urology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(927)620-49-25. E-mail: dialectic.law@gmail.com. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Marina A. Nikolaeva, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-11-83. E-mail: MNikolaeva@oparina4.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Irina V. Menzhinskaya, Dr. Med. Sci., Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(915)345-06-59. E-mail: i_menzinskaya@oparina4.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Tatiana Yu. Ivanets, Dr. Med. Sci., Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-25-66. E-mail: t_ivanets@oparina4.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Lyubov V. Krechetova, Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Clinical Immunology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-11-83. E-mail: k_l_v_@mail.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Alexey M. Krasnyi, PhD, Head of the Laboratory of Cytology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(963)750-35-35. E-mail: a_krasnyi@oparina4.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia. Safar I. Gamidov, Dr. Med. Sci., Head of Department of Andrology and Urology, Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(963)750-30-28. E-mail: safargamidov@yandex.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Gyuldana R. Bayramova, Dr. Med. Sci., Clinical Care Supervisor at the Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(909)994-77-00. E-mail: g_bairamova@oparina4.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.
Gennady T. Sukhikh, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the RAS, Director of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-18-00. E-mail: secretariat@oparina4.ru. 4 Oparin str., 117997, Moscow, Russia.

©Коллектив авторов, 2021

А.Г. СЫРКАШЕВА, Н.В. ДОЛГУШИНА, В.Е. ФРАНКЕВИЧ, А.Е. ДОННИКОВ

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель. *Проанализировать связь между уровнем тяжелых металлов (кадмий, ртуть, свинец) в крови, полиморфизмом генов системы биотрансформации ксенобиотиков и исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с бесплодием.*

Материалы и методы. Проведено лечение бесплодия 300 супружеских пар с помощью ВРТ. В крови пациенток определили уровень ртути, кадмия и свинца методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Определение аллельных вариантов генов системы детоксикации проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с анализом кривых плавления.

Результаты. *Уровень свинца и ртути в крови был значимо ниже у пациенток с отсутствием аллеля T гена CYP1A1 и у пациенток с наличием аллеля G гена GSTP1. Уровень ртути был также ниже при отсутствии делеции гена GSTT1. Уровень кадмия в крови пациенток не был связан с полиморфизмами генов биотрансформации ксенобиотиков. Пациентки с отсутствием аллеля T гена CYP1A1 имели более низкую частоту родов (p=0,0270) и кумулятивную частоту родов (p=0,0249), которая у пациенток с генотипом T/T составила 51,6%, с генотипом T/C – 38,1%, с генотипом C/C – 20%. Сочетанный показатель CYP1A1*Pb в крови значимо влиял на фертилизацию ооцитов.*

Заключение. *Полученные нами данные свидетельствуют о важной роли полиморфных вариантов генов системы детоксикации в накоплении тяжелых металлов в организме пациенток, а также в снижении частоты фертилизации ооцитов в циклах ВРТ.*

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии, эмбрионы, беременность, тяжелые металлы, ртуть, свинец, кадмий, масс-спектрометрия, гены детоксикации, полиморфизм генов (SNP).*

Вклад авторов: Сыркашева А.Г.: проведение клинического этапа исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Франкевич В.Е.: написание статьи, финальное рецензирование, обработка масс-спектрометрических данных; Донников А.Е.: написание статьи, обработка молекулярно-генетических данных; Долгушина Н.В.: написание текста статьи, финальное рецензирование.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Франкевич В.Е., Донников А.Е. Влияние тяжелых металлов на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от полиморфизма генов системы детоксикации. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 95-101
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.95-101

©A group of authors, 2021

A.G. SYRKASHEVA, N.V. DOLGUSHINA, V.E. FRANKEVICH, A.E. DONNIKOV

INFLUENCE OF HEAVY METALS ON THE EFFECTIVENESS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF GENES OF THE DETOXIFICATION SYSTEM

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. *To analyze the relationship between the levels of heavy metals (cadmium, mercury, lead) in the blood, polymorphism of genes of the biotransformation system of xenobiotics and the outcomes of assisted reproductive technologies (ART) in infertile women.*

Materials and methods. *300 married couples underwent infertility treatment using ART. The levels of mercury, cadmium and lead in the blood of patients were detected using inductively coupled plasma mass spectrometry. The allelic variants of genes of the detoxification system were determined by real-time polymerase chain reaction with melting curve analysis.*

Results. *The blood levels of lead and mercury were significantly lower in patients with the absence of T allele of CYP1A1 gene and in patients with G allele of GSTP1 gene. Mercury level was also low in the absence of deletion of GSTT1 gene. The blood level of cadmium was not associated with genes polymorphism of xenobiotic biotransformation. The patients with absent T allele of CYP1A1 gene had low birth rate (p=0.0270), and low cumulative birth rate (p=0.0249): 51.6% in patients with T/T genotype, 38.1% in patients with T/C genotype and 20% in patients with C/C genotype. The combined index of CYP1A1*Pb in the blood significantly influenced fertilization of oocytes.*

Conclusion. *The obtained data showed that polymorphic variants of genes of the detoxification system play an important role in the accumulation of heavy metals in the body of patients, as well as in reduced rate of oocyte fertilization in ART cycles.*

Keywords: *assisted reproductive technologies, embryos, pregnancy, heavy metals, mercury, lead, cadmium, mass-spectrometry, detoxicification genes, gene polymorphism (SNP).*

Authors' contributions. Syrkasheva A.G.: clinical stage of the study, statistical data processing, writing the text of the article; Frankevich V.E.: writing and final editing of the article, mass-spectrometry data processing; Donnikov A.E.: processing of molecular genetic data; Dolgushina N.V.: writing the text and final editing of the article.
Conflicts of interest. The authors have no conflict of interests.
Financing. The study was carried out without any sponsorship.

For citation: Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Frankevich V.E., Donnikov A.E. Influence of heavy metals on the effectiveness of assisted reproductive technologies depending on the polymorphism of genes of the detoxification system. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 95-101 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.95-101

Качество окружающей среды играет важную роль в состоянии здоровья человека. По данным Всемирной организации здравоохранения, как минимум 25% всех заболеваний у взрослых связаны с влиянием вредных факторов окружающей среды. Однако существующие тренды – перенаселение, загрязнение воды, воздуха и почвы, глобализация, проблемы с утилизацией отходов, повышенный спрос на продукты питания и промышленные отходы – делают проблему влияния факторов окружающей среды на здоровье все более актуальной.

Тяжелые металлы характеризуются широким объемом использования в хозяйственной деятельности, способностью попадать в организм человека, проникать через гистогематические барьеры и накапливаться в различных тканях, а также длительным периодом выведения (например, для кадмия период выведения составляет от 15 до 40 лет).

Акт о природоохранных мерах CERCLA (англ. Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act) представляет динамический список поллютантов, наиболее опасных для здоровья человека, и в данном списке тяжелые металлы занимают лидирующие позиции в течение нескольких десятилетий [1].

Негативное влияние тяжелых металлов на репродуктивное здоровье также является предметом внимания научного сообщества. Повышенная экспозиция тяжелых металлов связана с бесплодием, ранними репродуктивными потерями, преждевременными родами [2–4].

Восприимчивость организма к факторам внешней среды зависит от генетических особенностей: гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков характеризуются значительным популяционным полиморфизмом, что, в свою очередь, приводит к изменению активности антиоксидантных ферментов [4, 5]. Поэтому изучение влияния тяжелых металлов на женскую фертильность в зависимости от генетических особенностей системы детоксикации является актуальным направлением научных исследований.

Цель данного исследования – проанализировать связь между уровнем тяжелых металлов (кадмий, ртуть, свинец) в крови, полиморфизмом генов системы биотрансформации ксенобиотиков и исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с бесплодием.

Материалы и методы

В одномоментное исследование было включено 300 супружеских пар, обратившихся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2017 г. по 2018 г., с отсутствием противопоказаний к проведению ВРТ, подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Критериями включения явились нормальный кариотип обоих супругов, отсутствие выраженной патозооспермии (100% тератозооспермия, абсолютная астенозооспермия, все виды азооспермии), возраст женщины от 18 до 39 лет включительно, индекс массы тела (ИМТ) женщины от 19 до 25 кг/м^2 включительно. Критериями исключения явилось использование донорских гамет или суррогатного материнства, а также получение 3 и менее ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников.

Все включенные в исследование супружеские пары были обследованы согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [3].

Овариальная стимуляция проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, доза гонадотропинов была подобрана индивидуально. Триггер овуляции вводили при наличии в яичниках фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера овуляции использован хорио-

нический гонадотропин человека 8000–10 000 МЕ или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона 0,2 мг. Поддержка лютеиновой фазы и посттрансферного периода у всех пациенток проведена по стандартному протоколу [6].

Забор венозной крови для проведения исследования осуществляли в день трансвагинальной пункции, после чего образцы подвергали криоконсервации при t=-70°C. Определение уровней ртути (Hg), кадмия (Cd) и свинца (Pb) осуществляли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, при этом лаборатория не имела доступа к клиническим характеристикам пациенток. Определение полиморфных локусов глутатион-S-трансферазы T1 (GSTT1, делеция гена), глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1, делеция гена), глутатион-S-трансферазы P1 (GSTP1, rs1695)), супероксиддисмутазы (SOD2, rs4880) цитохрома P_{450} (CYP1A1, rs4646903, rs1048943, rs1799814), глутатионпероксидазы 1 (GPX1, rs1050450), эпоксидгидролазы 1 (EPH1, rs1051740), N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2, rs1801280, rs179993, rs179930), сульфотрансферазы 1A1 (SULT1A1, rs9282861) производилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с анализом кривых плавления с помощью коммерческих тест-систем (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Оплодотворение ооцитов осуществляли с помощью инсеминации ооцитов *in vitro* («классическое» ЭКО, далее ЭКО – метод оплодотворения), или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Во время оплодотворения проводили морфологическую оценку ооцитов. Культивирование и перенос эмбриона проводили согласно принятым в клинической практике методикам.

В качестве исходов программ ВРТ оценивали: уровень фертилизации (<90% или ⩾90%), уровень бластуляции (<30% или ⩾30%), частоту наступления беременности (ЧНБ), частоту родов живым плодом и кумулятивную частоту родов.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Количественные параметры представлены как медианы (интерквартильный размах). Качественные параметры представлены как абсолютные и относительные значения частоты (*n*, %). Статистический анализ проводился с применением χ^2-теста для сравнения категориальных переменных, теста Краскела–Уоллиса/Манна–Уитни для сравнения количественных данных. Для оценки влияния уровня Hg/Pb в крови на исходы программ ВРТ в зависимости от полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков был применен регрессионный анализ (логистическая регрессия). Для оценки совместного влияния генотипа и Hg/Pb на исходы программ ВРТ были созданы сочетанные показатели Hg/Pb и генотипа. В качестве предикторов изучались факторы, выделенные в ходе проведения однофакторного анализа.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты

Пациентки, включенные в исследование, были среднего возраста, с нормальным ИМТ и овариальным резервом. Медиана возраста составила 31 год (29–34), ИМТ – 21,6 кг/м² (20,4–23,5), антимюллерова гормона (АМГ) – 3,2 нг/мл (1,9–5,8). Распределение уровня тяжелых металлов в организме пациенток представлено в таблице 1.

Были проанализированы клинико-анамнестические данные пациенток и их связь с уровнем тяжелых металлов в крови. Уровень Cd был значимо выше у курящих пациенток и у пациенток с избыточной массой тела. Уровень Hg был значимо выше у пациенток позднего репродуктивного возраста. Уровень Pb и Hg в крови был значимо ниже у пациенток с отсутствием аллеля T гена *CYP1A1* и у пациенток с наличием аллеля G гена *GSTP1*. Уровень Hg был также ниже при отсутствии делеции гена *GSTT1*. Уровень Cd в крови пациенток не был связан с полиморфизмами генов биотрансформации ксенобиотиков (табл. 2).

В различных квартильных подгруппах уровней Cd, Hg и Pb наблюдали сравнимую частоту клинических исходов ВРТ – ЧНБ, родов и кумулятивную частоту родов. Уровень Hg был пограничено значимо выше у пациенток с низким уровнем фертилизации ооцитов ($p=0,0769$).

Проанализирована связь между концентрацией тяжелых металлов и полиморфизмом генов системы детоксикации, статистически значимые различия выявлены для 3 вариантов: делеция гена *GSTT1*, наличие аллеля G гена *GSTP1*, наличие аллеля T гена *CYP1A1* (табл. 2).

Пациентки с отсутствием аллеля T гена *CYP1A1* имели более низкую частоту родов ($p=0,0270$) и кумулятивную частоту родов ($p=0,0249$), которая у пациенток с генотипом T/T составила 51,6% (113/219 пациенток), у пациенток с генотипом T/C – 38,1% (29/76 пациенток), у пациенток с генотипом C/C – 20% (1/5 пациенток).

Таблица 1. Содержание тяжелых металлов в крови пациенток

Тяжелые металлы	Медиана	Интерквартильный размах
Cd, мкг/л	0,31	0,23–0,45
Hg, мкг/л	0,81	0,41–1,42
Pb, мкг/л	9,79	7,704–13,58

Данные по оценке сочетанного влияния концентрации Hg/Pb, делеции *GSTT1* и преобладания защитных аллелей в генах *GSTP1* и *CYP1A1* на ЧНБ представлены в таблице 3. Сочетанный показатель *CYP1A1*Pb* в крови значимо влиял на фертилизацию ооцитов.

Обсуждение

По данным нашего исследования, уровень Hg в крови увеличивался с возрастом пациентки, а уровень Cd был выше у курящих пациенток и у пациенток с избыточной массой тела.

Hg характеризуется небольшим относительно других тяжелых металлов периодом полувыведения (около 60–70 дней). Все люди подвергаются воздействию Hg, однако факторами повышенной экспозиции данного металла являются регулярное употребление контаминированных продуктов (рыба, моллюски) или контакт с парами Hg на производстве. Для уменьшения информационной ошибки в исследование были включены только пациентки, не имеющие профессиональных вредностей, поэтому повышение уровня Hg вследствие контакта с данным металлом на производстве может быть исключено. Наиболее вероятной причиной повышению уровня Hg у пациенток позднего репродуктивного возраста является накопление данного поллютанта с возрастом вследствие более длительной экспозиции.

Ассоциация между повышенным уровнем Cd и курением подтверждена многими исследовательскими группами [7, 8]. При активном и пассивном курении Cd попадает в организм ингаляционно с вдыхаемым дымом. Что касается ассоциации между Cd и ИМТ пациентки, такие корреляции не выявлены в аналогичных исследованиях. Возможным механизмом является изменение метаболизма Cd (кровь-паренхиматозные органы-кровь) в зависимости от метаболических особенностей пациентки.

Наиболее вероятным токсическим механизмом тяжелых металлов является индукция хронического окислительного стресса и нарушение функции

Таблица 2. Концентрация Hg, Pb и Cd в крови пациенток в зависимости от клинико-лабораторных данных и полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков

Факторы	Hg		Pb		Cd	
	медиана (Q1–Q3)	*p*-уровень	медиана (Q1–Q3)	*p*-уровень	медиана (Q1–Q3)	*p*-уровень
Возраст, лет						
<30	0,64 (0,31–1,30)	0,0219*	9,72 (7,41–14,39)	0,9815*	0,30 (0,21–0,44)	0,6102*
30–35	0,83 (0,47–1,37)		9,75 (7,94–13,51)		0,31 (0,23–0,46)	
⩾35	0,95 (0,50–1,63)		9,94 (7,84–14,49)		0,34 (0,24–0,44)	
ИМТ, кг/м^2						
<25	0,81 (0,43–1,49)	0,4419**	9,96 (7,60–13,87)	0,6034**	0,30 (0,22–0,42)	0,0149**
⩾25	0,70 (0,39–1,29)		9,50 (7,94–12,32)		0,43 (0,25–0,65)	
Курение						
Да	0,79 (0,40–1,13)	0,7261**	9,73 (7,43–13,83)	1,00**	0,39 (0,27–0,85)	0,0190**
Нет	0,81 (0,41–1,47)		9,92 (7,72–13,58)		0,30 (0,23–0,44)	
АМГ, нг/мл						
⩾1,2	0,79 (0,40–1,47)	0,6983**	9,72 (7,50–13,55)	0,2057**	0,31 (0,23–0,44)	0,5981**
<1,2	0,83 (0,49–1,40)		10,09 (8,68–14,03)		0,34 (0,23–0,56)	
GSTT1						
наличие гена	0,78 (0,39–1,35)	0,0602**	9,74 (7,53–13,56)	0,3455**	0,31 (0,23–0,44)	0,6009**
делеция гена	0,89 (0,56–1,80)		10,17 (8,04–14,00)		0,33 (0,23–0,45)	
GSTP1						
наличие аллеля G	0,70 (0,43–1,31)	0,1205**	9,51 (7,58–12,73)	0,0684**	0,29 (0,21–0,43)	0,1877**
отсутствие аллеля G	0,90 (0,39–1,67)		10,16 (7,97–14,81)		0,32 (0,24–0,46)	
CYP1A1						
отсутствие аллеля T	0,34 (0,14–0,55)	0,0515**	6,31 (6,23–6,45)	0,0032**	0,27 (0,13–0,28)	0,2658**
наличие аллеля T	0,82 (0,42–1,47)		9,96 (7,84–13,62)		0,32 (0,23–0,45)	

* тест Краскела–Уоллиса; ** тест Манна–Уитни.

Таблица 3. Регрессионный анализ сочетанного влияния содержания Hd/Pb и полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков на исходы программ ВРТ

Модель*	Фертилизация		Бластуляция		ЧНБ		Частота живорождения	
	β*	*p*-уровень	β*	*p*-уровень	β*	*p*-уровень	β*	*p*-уровень
Модель 1: связь с *GSTT1*								
концентрация Hg	-0,0810	0,5885	-0,1620	0,2975	0,1333	0,3501	0,0608	0,6820
сочетанный показатель *GSTT1Hg**	0,0509	0,5532	0,0353	0,6921	0,0633	0,7377	0,0047	0,9806
Модель 2: связь с *GSTP1*								
концентрация Pb	-5,4464	0,0068	1,0178	0,6291	0,5480	0,7768	1,7041	0,3963
сочетанный показатель *GSTP1Pb**	-0,8061	0,3883	-0,2479	0,7986	0,7967	0,7258	2,2950	0,3310
Модель 3: связь с *CYP1A1*								
концентрация Hg	-0,0810	0,5885	-0,1620	0,2975	0,1333	0,3501	0,0608	0,6820
сочетанный показатель *CYP1A1Hg**	-0,0854	0,5693	-0,1667	0,2851	0,2653	0,3501	0,1169	0,6941
концентрация Pb	-5,4464	0,0068	1,0178	0,6291	0,5480	0,7768	1,7041	0,3963
сочетанный показатель *CYP1A1Pb**	-5,4049	0,0075	0,9945	0,6381	1,2075	0,7551	3,4823	0,3869

*– коэффициент регрессии (F-критерий/линейная регрессия)

митохондрий [9]. В ранее проведенных исследованиях показано влияние даже невысоких концентраций тяжелых металлов на фертильность [10]. Однако негативное воздействие тяжелых металлов на организм определяется также генетическими особенностями системы детоксикации [11, 12].

Глутатион-S-трансферазы (GST) – это семейство ферментов 2 фазы детоксикации, которые играют ключевую роль в защите клеток от экзогенных токсических веществ. Данное семейство белков катализирует конъюгацию восстановленного глутатиона с различными электрофильными и гидрофобными соединениями. Человеческие ферменты класса GST можно разделить на 5 основных классов: альфа, мю, пи, тета и дзета. Гены, кодирующие синтез данных ферментов, характеризуются значительным популяционным полиморфизмом. Альтернативный сплайсинг генов *GSTT1* и *GSTP1* может приводить к множеству вариантов транскриптов. Роль полиморфных вариантов генов *GST* изучалась многими научными группами; полиморфизмы данного гена увеличивают риск сердечно-сосудистых [13], онкологических [14] и иммунологических [15–17]заболеваний, а также влияют на фармакодинамику лекарственных средств [18].

Ген *CYP1A1* кодирует фермент цитохром P_{450} 1A1, который относится к суперсемейству ферментов цитохрома P_{450}. Белки цитохрома P_{450} представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, участвующие в метаболизме ксенобиотиков и лекарственных средств, синтезе холестерина, стероидов и других липидов. Данный белок располагается в эндоплазматическом ретикулуме, а его экспрессия индуцируется некоторыми полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ). Эндогенный субстрат данного белка на сегодняшний день неизвестен; однако известно, что в процессе трансформации ПАУ синтезируются канцерогенные соединения, поэтому полиморфные варианты данного гена увеличивают риск рака легкого у курильщиков [19]. Также существуют данные о связи данного гена с развитием других онкологических заболеваний [20, 21].

В нашем исследовании была выявлена связь между полиморфизмами генов системы детоксикации и уровнем тяжелых металлов в организме женщины, а также сочетанное влияние тяжелых металлов и полиморфных вариантов генов на низкую частоту фертилизации ооцитов. При анализе научной литературы нами не было найдено аналогичных данных, полученных у пациенток с бесплодием в циклах ВРТ.

Делеция гена *GSTT1* ассоциирована с повышением Hg в крови женщины. Отсутствие аллеля G в гене *GSTP1* связано с повышением уровня Cd в крови женщины. Наличие аллеля T в гене *CYP1A1* ассоциировано с повышением уровня как Hg, так и Cd в крови женщины.

Сочетанное воздействие полиморфного варианта *CYP1A1* и повышенного уровня Pb приводило к снижению частоты фертилизации ооцитов, но не влияло на частоту бластуляции эмбрионов и на клинические исходы ВРТ (ЧНБ, частота живорождения).

Оплодотворение ооцитов – это сложный каскад молекулярных событий, в результате которых происходит снятие блока II мейотического деления и возобновление мейоза, формирование зиготы с материнским и отцовским пронуклеусом. Цитоплазма ооцита реорганизуется, происходит активация генов, ответственных за пролиферацию и дифференцировку, а также распределение органелл по различным полюсам ооцита, что необходимо для равномерного распределения органелл среди бластомеров эмбриона. Наиболее вероятным патогенетическим механизмом

влияния тяжелых металлов на процесс фертилизации ооцита является нарушение внутриклеточного метаболизма кальция или повреждения веретена деления, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения и подтверждения.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о важной роли полиморфных вариантов генов системы детоксикации в накоплении тяжелых металлов в организме пациенток, а также в снижении частоты фертилизации ооцитов в циклах ВРТ.

Литература/References

1. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth national report on human exposure to enviromental chemicals. Atlanta, GA : U.S. Department of Health and Human Services; 2009.
2. *Tolunay H.E., Şükür Y.E., Ozkavukcu S., Seval M.M., Ateş C., Türksoy V.A.* et al. Heavy metal and trace element concentrations in blood and follicular fluid affect ART outcome. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 198: 73-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.001.
3. *Сыркашева А.Г., Франкевич В.Е., Долгушина Н.В.* Ассоциация между уровнем тяжелых металлов в организме женщин с бесплодием и исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 124-30. [Syrkasheva A.G., Frankevich V.E., Dolgushina N.V. Association between heavy metals in infertile women and IVF outcomes. Akusherstvo i ginekologia/Obstetrics and Gynecology. 2020; 11: 124-30 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.124-130.
4. *Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., Донников А.Е., Беднягин Л.А., Баранова Е.Е., Терешков П.П.* Влияние пренатальной экспозиции бенз(а)пирена, стирола и формальдегида на массу тела при рождении в зависимости от полиморфизмов генов системы детоксикации. Акушерство и гинекология. 2016; 7: 68-78. [Kazantseva E.V., Dolgushina N.V., Donnikov A.E., Bednyagin L.A., Baranova E.E., Tereshkov P.P. Impact of prenatal exposition of benz(a)pyrene, styrene and formaldehyde on newborn weight depend on detoxification gene polymorphism. Akusherstvo i ginekologia/ Obstetrics and Gynecology. 2016; 7: 68-78 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.68-78.
5. *Долгушина Н.В., Казанцева Е.В., Пивоварова Л.В.* Влияние антропогенных химических веществ на массу тела новорожденных. Акушерство и гинекология. 2013; 12: 58-64. [Dolgushina N.V., Kazantseva E.V., Pivovarova L.V. Impact of antropogenic chemicals on the newborn weight. Akusherstvo i ginekologia/ Obstetrics and Gynecology. 2013; 12: 58-64 (in Russian)].
6. *Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Ковальская Е.В., Агаршева М.А.* Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с дисморфизмами ооцитов. Акушерство и гинекология. 2015; 7: 56-62. [Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Makarova N.P., Kovalskaya E.V., Agarsheva M.A. IVF outcomes in patients with oocyte dysmorphisms. Akusherstvo i ginekologia/ Obstetrics and Gynecology. 2015; 7: 56-62 (in Russian)].
7. *Rzymski P., Rzymski P., Tomczyk K., Niedzielski P., Jakubowski K., Poniedziałek B.* et al. Metal status in human endometrium: relation to cigarette smoking and histological lesions. Environ. Res. 2014; 132: 328-33. https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.04.025.
8. *Pizzol D., Foresta C., Garolla A., Demurtas J., Trott M., Bertoldo A.* et al. Pollutants and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2021; 28(4): 4095-103. https://dx.doi.org/10.1007/s11356-020-11589-z.
9. *Carvalho L.V.B., Hacon S.S., Vega C.M., Vieira J.A., Larentis A.L., Mattos R.C.O.C.* et al. Oxidative stress levels induced by mercury exposure in Amazon Juvenile Populations in Brazil. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019; 16(15): 2682. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph16152682.
10. *Lee S., Min J.Y., Min K.B.* Female infertility associated with blood lead and cadmium levels. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020; 17(5): 1794. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17051794.
11. *Lamichhane D.K., Leem J.H., Park C.S., Ha M., Ha E.H., Kim H.C.* et al. Associations between prenatal lead exposure and birth outcomes: Modification by sex and GSTM1/GSTT1 polymorphism. Sci. Total Environ. 2018; 619-620: 176-84.
12. *Shojaeepour S., Fazeli M., Oghabian Z., Pourgholi L., Mandegary A.* Oxidative stress in opium users after using lead-adulterated opium: The role of genetic polymorphism. Food Chem. Toxicol. 2018; 120: 571-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.061.
13. *Su H., Cao Y., Li J., Zhu Y., Ma X.* GST null polymorphisms may affect the risk of coronary artery disease: evidence from a meta-analysis. Thromb. J. 2020; 18: 20. https://dx.doi.org/10.1186/s12959-020-00234-x.
14. *Chatterjee A., Gupta S.* The multifaceted role of glutathione S-transferases in cancer. Cancer Lett. 2018; 433: 33-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2018.06.028.
15. *Bowatte G., Lodge C.J., Perret J.L., Matheson M.C., Dharmage S.C.* Interactions of GST polymorphisms in air pollution exposure and respiratory diseases and allergies. Curr. Allergy Asthma Rep. 2016; 16(12): 85. 1 https://dx.doi.org/0.1007/s11882-016-0664-z.
16. *Broekman M.M.T.J., Bos C., Te Morsche R.H.M., Hoentjen F., Roelofs H.M.J., Peters W.H.M.* et al. GST Theta null genotype is associated with an increased risk for ulcerative colitis: a case-control study and meta-analysis of GST Mu and GST Theta polymorphisms in inflammatory bowel disease. J. Hum. Genet. 2014; 59(10): 575-80. https://dx.doi.org/10.1038/jhg.2014.77.
17. *Du Y., Zhang H., Xu Y., Ding Y., Chen X., Mei Z.* et al. Association among genetic polymorphisms of GSTP1, HO-1, and SOD-3 and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2019; 14: 2081-8. https://dx.doi.org/10.2147/COPD.S213364.
18. *Nishikawa T., Yamaguchi H., Ikawa K., Nakayama K., Higashi E., Miyahara E.* et al. Influence of GST polymorphisms on busulfan pharmacokinetics in Japanese children. Pediatr. Int. 2019; 61(6): 558-65. https://dx.doi.org/10.1111/ped.13859.
19. *Hussein A.G., Pasha H.F., El-Shahat H.M., Gad D.M., Toam M.M.* CYP1A1 gene polymorphisms and smoking status as modifier factors for lung cancer risk. Gene. 2014; 541(1): 26-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2014.03.003.
20. *Hidaka A., Sasazuki S., Matsuo K., Ito H., Charvat H., Sawada N.* et al. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and gastric cancer risk among Japanese: A nested case-control study within a large-scale population-based prospective study. Int. J. Cancer. 2016; 139(4): 759-68. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.30130.
21. *Wongpratate M., Ishida W., Phuthong S., Natphopsuk S., Ishida T.* Genetic polymorphisms of the human cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) and cervical cancer susceptibility among Northeast Thai women. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2020; 21(1): 243-8. https://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.243.

Поступила 12.03.2021
Принята в печать 07.06.2021
Received 12.03.2021
Accepted 07.06.2021

Сведения об авторах:
Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., с.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б. В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(926)363-17-20.
E-mail: a_syrkasheva@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-7150-2230. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-1116-138X. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Франкевич Владимир Евгеньевич, к.ф.-м.н., заведующий отделом системной биологии в репродукции, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-07-88. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-9780-4579. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Донников Андрей Евгеньевич, к.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов, врач клинической лабораторной диагностики Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-49-51. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-3504-2406. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Anastasia G. Syrkasheva, PhD, Senior Researcher of the IVF Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: a_syrkasheva@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-7150-2230. 4 Oparina str., 117997, Moscow, Russia.
Nataliya V. Dolgushina, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director – Head of the Department of Research Administration, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-1116-138X. 4 Oparina str., 117997, Moscow, Russia.
Vladimir E. Frankevich, PhD, Head of the Department of Systems Biology in Reproduction, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-07-88. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-9780-4579. 4 Oparina str., 117997, Moscow, Russia.
Andrey E. Donnikov, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Methods, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: donnikov@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-3504-2406. 4 Oparina str., 117997, Moscow, Russia.

©Коллектив авторов, 2021

В.Е. ФРАНКЕВИЧ, А.Г. СЫРКАШЕВА, Н.В. ДОЛГУШИНА

ВЛИЯНИЕ АНТРОПОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель. *Проанализировать связь между уровнем антропогенных химических веществ в организме пациенток и результатами лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).*

Материалы и методы. *В исследование включены 300 пациенток с бесплодием, обратившихся для проведения ВРТ. В крови пациенток определяли уровень тяжелых металлов (ртуть, свинец, кадмий) методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, уровень бисфенола А методом хромато-масс-спектрометрии. Была разработана условная шкала для оценки суммарного уровня поллютантов в организме. С помощью ROC-анализа был определен пороговый уровень баллов, влияющий на вероятность наступления беременности (5 баллов). Затем пациентки были разделены на группы в зависимости от уровня поллютантов: группу 1 составили 73 пациентки, имеющие «высокий» уровень поллютантов, группу 2 – 227 пациенток, имеющих «низкий» уровень поллютантов.*

Результаты. *Клинико-анамнестические характеристики не различались в группах сравнения. При сравнении эмбриологических параметров выявлено значимое снижение частоты бластуляции в группе пациенток с высоким уровнем поллютантов. Частота отсутствия дробления эмбрионов составила 17,8% в группе 1 по сравнению с 10,1% в группе 2, p=0,0644. При оценке клинических исходов циклов ВРТ отмечено снижение частоты наступления клинической беременности и родов, повышение частоты ранних репродуктивных потерь в группе пациенток с высоким уровнем поллютантов.*

Заключение. *Повышение уровня поллютантов в организме пациенток с бесплодием ассоциировано со снижением качества эмбрионов и эффективности программ ВРТ.*

Ключевые слова: *беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, поллютанты, антропогенные химические вещества, качество эмбрионов, ртуть, свинец, кадмий, бисфенол А.*

Вклад авторов. Франкевич В.Е.: написание статьи, обработка масс-спектрометрических данных; Сыркашева А.Г.: проведение клинического этапа исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Долгушина Н.В.: написание текста статьи, финальное рецензирование.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Франкевич В.Е., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Влияние антропогенных химических веществ на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 102-106
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.102-106

©A Group of authors, 2021

V.E. FRANKEVICH, A.G. SYRKASHEVA, N.V. DOLGUSHINA

THE IMPACT OF ANTHROPOGENIC CHEMICALS ON THE EFFECTIVENESS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. *To analyze the relationship between the level of anthropogenic chemicals in female patients and the results of infertility treatment using ART.*

Materials and methods. *The study included 300 infertile women, who applied to the Center for infertility treatment using ART. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was used to detect heavy metals concentration (mercury, lead, cadmium) in the blood of patients, chromatography-mass spectrometry was used to analyze the level of bisphenol A (BPA). A conventional scale was developed to estimate the total pollutant concentrations in patients. ROC analysis was used to estimate threshold value affecting the likelihood of pregnancy (a score = 5 points) Then the patients were stratified into groups depending on pollutant concentrations.*

Group 1 included 72 patients, who had high pollutant concentrations. Group 2 included 227 patients, who had low pollutant concentrations.

Results. *The clinical and anamnestic characteristics did not differ in the comparison groups. Comparison of embryological parameters showed a significant blastulation rates decline in the group of patients with a high pollutant concedntrations. Absence of embryonic cleavage was in 17.8% of women in group 1 compared to 10.1% in group 2, p=0.0644. Assessment of clinical outcomes of ART cycles showed decreased rates of clinical pregnancy onset and births, increased incidence of early reproductive losses in the group of patients with high pollutant concentrations.*

Conclusion. *High pollutant concentrations in the bodies of infertile patients is associated with poor embryo quality and decline in the effectiveness of ART programs.*

Keywords: *pregnancy, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, pollutants, anthropogenic chemicals, embryo quality, mercury, lead, cadmium, bisphenol A.*

Authors' contributions. Frankevich V.E.: writing the text of the article, mass-spectrometry data processing; Syrkasheva A.G.: conducting clinical phase of trials, statistical data processing, writing the text of the article; Dolgushina N.V.: writing and editing the text of the article.

Conflicts of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Financing. The study was carried out without any sponsorship.

For citation: Frankevich V.E., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. The impact of anthropogenic chemicals on the effectiveness of assisted reproductive technologies. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 102-106 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.102-106

Проблема негативного влияния загрязнения окружающей среды на здоровье человека является актуальной в современном мире [1, 2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опасные факторы окружающей среды ответственны за четверть всего бремени болезней в мире и более чем за треть болезней среди детей [3]. Повсеместное распространение загрязнителей, их неблагоприятное воздействие на окружающую среду, параметры биосферы и здоровье человека вызывают обеспокоенность научного сообщества.

Под загрязнением окружающей среды (почвы, воздуха, природных вод) понимают качественные и количественные изменения ее составляющих: повышение концентраций характерных для биосферы веществ, содержание биологических компонентов, физических факторов, или внесение новых, не свойственных компонентов, оказывающих неблагоприятное воздействие на экосистемы и здоровье человека [4]. С точки зрения влияния на репродуктивное здоровье человека, наиболее важное значения имеют вещества, попадающие в биосферу в результате различных аспектов жизнедеятельности человека, или антропогенные химические вещества (АХВ).

Репродуктивная система человека более уязвима перед воздействием АХВ по сравнению с соматическими системами. Во-первых, многие АХВ являются эндокринными разрушителями, т.е. могут изменять действие различных гормонов, которые регулируют функцию репродуктивной системы. Во-вторых, возможно прямое повреждение репродуктивных тканей. В-третьих, АХВ негативно влияют на митотическое, и особенно редукционное деление, приводя к нарушению оогенеза, сперматогенеза и раннего эмбрионального развития. В исследованиях показано негативное влияние АХВ на репродуктивное здоровье [5–7], однако значительным недостатком является анализ только отдельных веществ. Изучение комплексного влияния АХВ на репродуктивное здоровье является актуальной научной задачей.

Цель исследования: проанализировать связь между уровнем АХВ в организме пациенток и результатами лечения бесплодия методами ВРТ.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 300 супружеских пар, обратившихся для проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в период с 2017 г. по 2018 г. Все пациенты не имели противопоказаний к лечению.

Критериями включения в исследование были: нормальный кариотип обоих супругов, фертильная или субфертильная сперма супруга, возраст женщины от 18 до 39 лет включительно, индекс массы тела (ИМТ) женщины от 19 до 25 кг/м^2 включительно. Критериями исключения были: использование донорских гамет или суррогатного материнства, а также получение 3 ооцитов и менее в день трансвагинальной пункции яичников. Все пациентки постоянно проживали на территории г. Москвы в течение последних 5 лет.

Все включенные в исследование супружеские пары были обследованы согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [3].

Овариальная стимуляция проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин рилизинг-гормона, доза гонадотропинов была подобрана индивидуально лечащим врачом. Трансвагинальная пункция, эмбриологический этап, перенос эмбриона в полость матки, поддержка лютеиновой фазы и посттрансферного периода у всех пациенток проведена по стандартному протоколу [8]. Оплодотворение ооцитов осуществляли с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит.

Забор венозной крови для проведения исследования осуществляли в день трансвагинальной пункции, после чего образцы подвергали криоконсервации при t=-70°C. Определение уровня поллютантов (ртуть, свинец, кадмий, бисфенол А) проводили методом масс-спектрометрии.

При визуализации плодного яйца в полости матки через 3 недели после переноса эмбриона регистрировали клиническую беременность.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 12 (США). Данные с ненормальным распределением представлены как медиана (интерквартильный размах). Статистический анализ проводился с применением χ^2-теста для сравнения категориальных переменных, теста Манна–Уитни/Краскела–Уоллиса для сравнения медиан (при ненормальном распределение данных). Тест χ^2 проводили после построения таблиц сопряженности. Для небольших выборок был применен точный критерий Фишера. Для сравнения бинарных данных мерой сравнения явилось относительный риск (ОР) с доверительным интервалом 95% (95% ДИ).

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие.

Результаты

Пациентки, включенные в исследование, были среднего возраста, с нормальным ИМТ и овариальным резервом. Медиана возраста составила 31 год (29–34), ИМТ – 21,6 кг/м^2 (20,4–23,5), уровень антимюллерова гормона (АМГ) – 3,2 нг/мл (1,9–5,8). Всем пациенткам определяли уровень свинца, кадмия, ртути и бисфенола А в крови. Была разработана условная шкала для оценки суммарного уровня поллютантов в организме. В случае, если уровень вещества превышал медианный уровень – присваивался 1 балл, верхний квартиль – 2 балла, 97,5 перцентиль – 3 балла. Таким образом, каждой пациентке было присвоено определенное количество баллов (табл. 1).

Медиана составила 3 балла, интерквартильный размах 2–4 балла, минимум 0 баллов, максимум 9 баллов. Количество баллов по уровню тяжелых металлов находилось в положительной связи ($p<0,05$), но не имело корреляционной связи с количеством баллов по уровню бисфенола А. С помощью ROC-анализа был определен пороговый уровень баллов, влияющий на вероятность наступления беременности (5 баллов). Затем пациентки были разделены на группы в зависимости от уровня поллютантов: группу 1 составили 73 пациентки, имеющие 5 и более баллов, группу 2 – 227 пациенток, имеющих 4 и менее балла.

При анализе клинико-анамнестических характеристик не было выявлено статистически значимых различий между группами, что представлено в таблице 2.

Далее были проанализированы параметры цикла стимуляции яичников; различий в длительности стимуляции яичников и суммарной дозе гонадотропинов не выявлено.

При сравнении эмбриологических параметров выявлено пограничено значимое снижение частоты бластуляции в группе пациенток с высоким уровнем поллютантов. Частота отсутствия дробления эмбрионов составила 17,8% в группе 1 по сравнению с 10,1% в группе 2, $p=0,0644$, ОР=1,6 (95% ДИ 0,98; 2,59) (табл. 3).

При оценке клинических исходов циклов ВРТ отмечено тенденция к снижению частоты наступления клинической беременности и родов, повышению частоты ранних репродуктивных потерь в группе пациенток с высоким уровнем поллютантов (табл. 4). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами, частота родов в группе с высоким уровнем поллютантов составила 28,8%, по сравнению с 38,3% в группе с низким уровнем поллютантов (дельта 9,5%).

Обсуждение

Особенностью данного исследования является определение уровня поллютантов из различных групп (металлы/органические соединения) в крови пациенток, имеющих бесплодие и обратившихся для проведения программ ВРТ.

Отмечена положительная корреляция между уровнем различных тяжелых металлов у одних и тех же пациенток (т.е. ртути, свинца и кадмия), что может быть связано с наличием генетической предрасположенности к накоплению тяжелых металлов (т.к. металлы характеризуются длительным периодом выведения).

При этом связи между тяжелыми металлами и бисфенолом А не отмечено. Вероятно, повышенная экспозиция к бисфенолу А в большей степени связана с образом жизни, чем с генетическими особенностями организма.

Таблица 1. Шкала оценки суммарного уровня поллютантов в организме

Поллютанты	⩾50%, 1 балл	⩾75%, 2 балла	⩾97,5%, 3 балла
Свинец, мкг/л	9,85	13,59	35,36
Кадмий, мкг/л	0,32	0,45	1,45
Ртуть, мкг/л	0,81	1,44	4,50
Бисфенол А, нг/мл	0,52	0,66	12,65

В результате проведенного исследования разработана условная шкала для оценки суммарного уровня поллютантов (тяжелых металлов и бисфенола А) в организме пациентки.

Определение порогового уровня баллов позволило разделить пациенток на группы с низким и высоким уровнем поллютантов в организме. При оценке эмбриологического этапа отмечено снижение качества эмбрионов в группе с высоким уровнем поллютантов. Негативное влияние органических АХВ на ооциты и эмбрионы (индукция апоптоза, нарушение митотического и редукционного деления)

Таблица 2. Клинико-анамнестические характеристики пациенток с различным уровнем поллютантов в организме

Характеристики пациенток	Группа 1, *n*=73	Группа 2, *n*=227	*P*, Манна–Уитни или χ^2
Возраст, лет *	32 (29–35)	31 (29–34)	0,4504
ИМТ, кг/м² *	21,6 (20,3–23,8)	21,6 (20,4–23,4)	0,9783
Первичное бесплодие, *n* (%)	36 (49,3%)	136 (59,9%)	0,0732
Длительность бесплодия, лет *	4 (3–5)	4 (3–7)	0,4949
Беременности в анамнезе *	1 (0–1)	0 (0–1)	0,2621
Роды в анамнезе	0 (0–0)	0 (0–0)	0,3863
Циклы ВРТ в анамнезе *	0 (0–1)	0 (0–1)	0,5697
АМГ, нг/мл *	3,1 (1,5–5,5)	3,3 (1,92–5,9)	0,1696
ФСГ, мМЕ/мл *	6,2 (4,9–7,5)	6,8 (5,3–8,2)	0,0770

*данные представлены как медиана (интерквартильный размах)

Таблица 3. Параметры цикла ВРТ пациенток в группах сравнения

Параметры цикла ВРТ	Группа 1, *n*=73	Группа 2, *n*=227	*P*, Манна–Уитни или χ^2
Длительность стимуляции яичников, дней*	9 (8–10)	9 (8–10)	0,7705
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ *	1350 (1050–1500)	1350 (1050–1575)	0,8432
Число фолликулов*	11 (6–15)	10 (6–14)	0,1205
Число ооцитов*	9 (5–14)	8 (5–12)	0,1082
Доля зрелых ооцитов*	0,80 (0,67–1,0)	0,86 (0,7–1,0)	0,2390
Частота фертилизации*	100 (80–100)	100 (83,3–100,0)	0,1764
Число бластоцист*	3 (1–4)	2 (1–4)	0,8016
Частота бластуляции*	0,37 (0,20–0,55)	0,50 (0,25–0,67)	0,0255
Отсутствие дробления эмбрионов	13 (17,8%)	23 (10,1%)	0,0644

*данные представлены как медиана (интерквартильный размах)

Таблица 4. Исходы программ ВРТ у пациенток с различным уровнем поллютантов

Исходы программ ВРТ	Группа 1, *n*=73	Группа 2, *n*=227	ОР (95% ДИ)	*P*, χ^2
Частота наступления беременности	29 (39,7%)	107 (47,1%)	0,84 (0,62–1,15)	0,1661
Частота ранних репродуктивных потерь	8 (27,7%)	20 (18,7%)	1,48 (0,73–3,0)	0,2111
Частота родов	21 (28,8%)	87 (38,3%)	0,75 (0,50–1,12)	0,0891
Σ Частота родов	29 (39,7%)	114 (50,2%)	0,79 (0,58–1,08)	0,0778

Примечание. Под частотой наступления клинической беременности понимали отношение числа клинических беременностей к числу начатых циклов ВРТ. Под частотой ранних репродуктивных потерь понимали отношение числа беременностей, прервавшихся самопроизвольно в I триместре беременности, к общему числу клинических беременностей. Под частотой родов понимали отношение числа родов к числу начатых циклов ВРТ. Под кумулятивной частотой родов (частота родов) понимали суммарное число родов после переноса нативного эмбриона и переноса размороженных эмбрионов, полученных в изученном цикле ВРТ, к числу начатых циклов ВРТ.

показано на животных моделях [9]. Аналогичное воздействие предполагается также у человека, хотя патогенетические механизмы воздействия АХВ не до конца изучены [10].

При оценке клинических результатов программ ВРТ отмечена тенденция к снижению частоты наступления беременности и родов в группе пациенток с высоким уровнем поллютантов, хотя различия не достигли статистической значимости. Полученные данные согласуются с данными литературы: в исследованиях показано влияние АХВ на различные аспекты эмбриологического этапа, параметры спермограммы или концентрацию стероидных гормонов, однако прямой связи между уровнем АХВ и клиническими исходами не зарегистрировано [11]. Отсутствие четкой статистической связи между уровнем АХВ и исходами ВРТ затрудняет вычисление пороговых уровней для отдельных веществ. Однако большинство исследователей придерживаются мнения, что АХВ могут оказывать токсическое влияние даже в небольших концентрациях [12]. Полученные нами данные подтверждают токсическое воздействие АХВ на репродуктивную систему человека, в особенности при сочетанном воздействие нескольких веществ.

Заключение

Повышение уровня АХВ в организме пациенток с бесплодием ассоциировано со снижением качества эмбрионов и эффективности программ ВРТ.

Литература/References

1. *Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., Ильченко И.Н.* Влияние антропогенных химических веществ на течение беременности. Акушерство и гинекология. 2013; 2: 10-7. [Kazantseva E.V., Dolgushina N.V., Ilchenko N.V. Impact of the pollutants on pregnancy. Akusherstvo i ginekologiia/Obstetrics and Gynecology. 2013; 2: 10-7 (in Russian)].
2. *Долгушина Н.В., Казанцева Е.В., Пивоварова Л.В.* Влияние антропогенных химических веществ на массу тела новорожденных. Акушерство и гинекология. 2013; 12: 58-64. [Dolgushina N.V., Kazantseva E.V., Pivovarova L.V. Impact of the pollutants on the newborns weight. Akusherstvo i ginekologiia/ Obstetrics and Gynecology. 2013; 12: 58-64 (in Russian)].
3. Всемирная организация здравоохранения. Окружающая среда и социальные детерминанты здоровья. 2017. [WHO. Environment and social determinants of health. 2017].
4. *Чебышев Н.В., Филиппова А.В.* Основы экологии. М.: Новая Волна; 2004. 335с. [Chebyshev N.V., Filippova A.V. Ecology. 2004. 335 p. (in Russian)].
5. *Poormoosavi S.M., Behmanesh M.A., Janati S., Najafzadehvarzi H.* Level of bisphenol A in follicular fluid and serum and oocyte morphology in patients undergoing IVF treatment. J. Family Reprod. Health. 2019; 13(3): 154-9.
6. *Paoli D., Pallotti F., Dima A.P., Albani E., Alviggi C., Causio F.* et al. Phthalates and bisphenol A: presence in blood serum assisted reproduction techniques. Toxics. 2020; 8(4): 91. https://dx.doi.org/10.3390/toxics8040091.
7. *Pizzol D., Foresta C., Garolla A., Demurtas J., Trott M., Bertoldo A.* et al. Pollutants and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2021; 28(4): 4095-103. https://dx.doi.org/10.1007/s11356-020-11589-z.
8. *Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Агаршева М.А., Ковальская Е.В.* Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с дисморфизмами ооцитов. Акушерство и гинекология. 2015; 7: 56-62. [Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Makarova N.P., Kovalskaya E.V., Agarsheva M.A. IVF outcomes in patient with oocyte dysmorphisms. Akusherstvo i ginekologiia/Obstetrics and Gynecology. 2015; 7: 56-62 (in Russian)].
9. *Liao B.Q., Liu C.B., Xie S.J., Liu Y., Deng Y.B., He S.W.* et al. Effects of fine particulate matter (PM(2.5)) on ovarian function and embryo quality in mice. Environ. Int. 2020; 135: 105338. https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2019.105338.
10. *Chianese R., Troisi J., Richards S., Scafuro M., Fasano S., Guida M.* et al. Bisphenol A in reproduction: epigenetic effects. Curr. Med. Chem. 2018; 25(6): 748-70. https://dx.doi.org/10.2174/0929867324666171009121001.
11. *Hornstein M.D.* Lifestyle and IVF outcomes. Reprod. Sci. 2016; 23(12): 1626-9. https://dx.doi.org/10.1177/1933719116667226.
12. *Rattan S., Zhou C., Chiang C., Mahalingam S., Brehm E., Flaws J.A.* Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. J. Endocrinol. 2017; 233(3): R109-29. https://dx.doi.org/10.1530/JOE-17-0023.

Поступила 20.05.2021
Принята в печать 04.06.2021
Received 20.05.2021
Accepted 04.06.2021

Сведения об авторах:

Франкевич Владимир Евгеньевич, к.ф.-м.н., заведующий отделом системной биологии в репродукции, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-07-88. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru. 117997 Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., с.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б. В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(926)363-17-20. E-mail: a_syrkasheva@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Vladimir E. Frankevich, PhD, Head of Department of Systems Biology in Reproduction, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-07-88. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru. 4 Oparina str., 117997, Moscow, Russia.

Anastasia G. Syrkasheva, PhD, Senior Researcher of the IVF Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: a_syrkasheva@oparina4.ru. 4 Oparina str., 117997, Moscow, Russia.

Nataliya V. Dolgushina, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director – Head of the Department of Research Administration, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru. 4 Oparina str., 117997, Moscow, Russia.

©Коллектив авторов, 2021

И.Е. КОРНЕЕВА, Я.О. МАРТИРОСЯН, А.И. КОВАЛЬЧУК,
Т.А. НАЗАРЕНКО, А.М. БИРЮКОВА, М.А. ВЕЮКОВА, Т.Ю. ИВАНЕЦ

ОСОБЕННОСТИ ФОЛЛИКУЛО-СТЕРОИДО-ООГЕНЕЗА ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ЛЮТЕИНОВУЮ ФАЗУ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель. *Оценить эффективность стимуляции яичников в различные фазы менструального цикла для сохранения репродуктивного материала у онкологических пациентов.*

Материалы и методы. *140 пациенткам с онкологическими заболеваниями перед гонадотоксичной терапией проводили стимуляцию яичников в стандартном протоколе с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) в фолликулярную фазу цикла (n=68) и в random-start протоколе в лютеиновую фазу менструального цикла без назначения антГнРГ (n=72). Сравнивали параметры стимулированных циклов: стартовые и суммарные дозы гонадотропинов, показатели стероидогенеза, длительность и исходы стимуляции (число полученных и зрелых ооцитов, частоту оплодотворения, количество бластоцист).*

Результаты. *Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и уровню антимюллерова гормона (АМГ). Средний возраст женщин I группы составил 33,3 (3,7) года, II группы – 33,3 (5,47) года, уровень АМГ – 3,0 (2,1) и 2,7 (0,4) нг/мл соответственно.*

При анализе особенностей овариальной стимуляции в обеих группах не было обнаружено статистически значимой разницы в стартовой, ежедневной и суммарной дозах гонадотропинов. Продемонстрировано, что гонадотропная стимуляция яичников в лютеиновую фазу цикла сопровождается высоким уровнем прогестерона, не требующим назначения антагониста ГнРГ, при этом наблюдается индукция роста фолликулов, которая приводит к сопоставимым результатам со стимуляцией в фолликулярную фазу цикла по числу полученных и зрелых ооцитов, а также частоте оплодотворения.

Заключение. *Результаты проведенного исследования демонстрируют равную эффективность протоколов стимуляции в различные фазы менструального цикла, что позволяет разработать персонализированный подход к реализации репродуктивной функции как у онкологических больных, так и в рутинной практике ВРТ. Протективный эффект прогестерона, секретируемого желтым телом в отношении паразитарных пиков лютеинизирующего гормона, позволяет проводить стимуляцию в лютеиновую фазу без дополнительного назначения антГнРГ.*

Ключевые слова: *стимуляция яичников, random-start протоколы, онкофертильность, прогестерон.*

Вклад авторов. Я.О.: лечение пациенток, сбор и анализ данных, редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи; Ковальчук А.И.: лечение пациенток, редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи; Т.А.: проверка критически важного содержания, лечение пациенток, редактирование статьи, одобрение окончательной версии статьи; Корнеева И.Е., Иванец Т.Ю.: проверка критически важного содержания, лечение пациенток, одобрение окончательной версии статьи; Бирюкова А.М.: лечение пациенток, сбор и анализ данных, редактирование статьи; Веюкова М.А.: обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подана в рамках государственного задания № 22-А21. Наименование научной темы: «Решение проблемы бесплодия в современных условиях путем разработки клинико-диагностической модели бесплодного брака и использования инновационных технологий в программах вспомогательной репродукции». Фрагмент «Разработка модифицированных протоколов стимуляции овуляции для пациентов, нуждающихся в сохранении репродуктивного материала».

Для цитирования: Корнеева И.Е., Мартиросян Я.О., Ковальчук А.И., Назаренко Т.А., Бирюкова А.М., Веюкова М.А., Иванец Т.Ю. Особенности фолликуло-стероидо-оогенеза при стимуляции яичников в лютеиновую фазу менструального цикла. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 107-112
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.107-112

©A group of authors, 2021

I.E. KORNEEVA, YA.O. MARTIROSYN, A.I. KOVAL'CHUK,
T.A. NAZARENKO, A.M. BIRYUKOVA, M.A. VEYUKOVA, T.YU. IVANETS

CHARACTERISTICS OF FOLLICULOGENESIS, STEROIDOGENESIS, AND OOGENESIS DURING OVARIAN STIMULATION IN THE LUTEAL PHASE OF THE MENSTRUAL CYCLE

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. *To investigate the effectiveness of ovarian stimulation in different phases of the menstrual cycle to preserve reproductive material in cancer patients.*

Materials and methods. *Patients requiring gonadotoxic treatment for cancer (n=140) underwent ovarian stimulation according to the standard protocol with the gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist in the follicular phase (n=68) and random-start protocol in the luteal phase without GnRH antagonists (n=72). The comparative analysis included starting and total gonadotropin doses, stimulation duration, and outcomes (mature oocyte and blastocyst counts, fertilization rate).*

Results. *All patients included in the study were comparable in age and serum levels of anti-Müllerian hormone (AMH). The mean age of women in groups I and II was 33.3 (3.7) and 33.3 (5.47) years, respectively. AMH level was (3.0 (2.1) and 2.7 (0.4) ng/ml, respectively. There was no statistically significant difference in the starting, daily, and total gonadotropin doses between the two groups. The findings demonstrated that ovarian stimulation with gonadotropins in the luteal phase is accompanied by a high progesterone level, which does not require a GnRH antagonist administration while inducing follicular growth. This produces comparable results with stimulation in the follicular phase in terms of the number of obtained and mature oocytes and the fertilization rate.*

Conclusion. *The present study's findings suggest equal effectiveness of stimulation protocols irrespective of menstrual cycle phase, which allows tailoring treatment both for cancer patients and in the routine practice of ART. The protective effect of progesterone against spontaneous LH-surge allows stimulation in the luteal phase without additional administration of a GnRH antagonist.*

Keywords: *ovarian stimulation, random-start protocols, oncofertility, progesterone.*

Authors' contributions. Martirosyan Ya.O.: treating patients, data collection and analysis, manuscript editing, review of relevant literature; Koval'chuk A.I.: treating patients, manuscript editing, review of relevant literature; Nazarenko T.A.: reviewing critical content, treating patients, review of relevant literature; Korneeva I.E., Ivanets T.Yu.: review of critical content, treating patients, approval of the final version of the manuscript; Biryukova A.M.: treating patients, data collection and analysis, manuscript editing; Veyukova M.A.: review of relevant literature.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing. The article was submitted within the framework of state assignment No. 22-A21. The title of the scientific theme: „Solution of the problem of infertility in modern conditions by developing a clinical and diagnostic model of infertile marriage and the use of innovative technologies in assisted reproduction programs". Fragment „Development of modified protocols for stimulating ovulation for patients who need to preserve reproductive material".

For citation: Korneeva I.E., Martirosyan Ya.O., Koval'chuk A.I., Nazarenko T.A., Biryukova A.M., Veyukova M.A., Ivanets T.Yu. Characteristics of folliculogenesis, steroidogenesis, and oogenesis during ovarian stimulation in the luteal phase of the menstrual cycle. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 107-112 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.107-112

Овариальная стимуляция является ведущим этапом программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Назначение гонадотропинов в ранней фолликулярной фазе обеспечивает супрафизиологические уровни гормонов в периовуляторный период. Исследования последних лет показали, что рекрутируемые антральные фолликулы постоянно присутствуют в яичниках в течение всего менструального цикла и несколько когорт фолликулов диаметром 2–5 мм обнаруживаются в различные дни цикла. Волны развития фолликулов при ультразвуковом исследовании (УЗИ) у фертильных женщин описаны Baerwald A.R. в 2003 г. [1]. Первая волна возникает в фолликулярной фазе, вторая – в лютеиновой. У некоторых женщин присутствует третья волна – в средней фолликулярной фазе, при этом менструальный цикл у них несколько длиннее чем у женщин с регистрируемыми двумя волнами фолликулов [2].

Концепция полициклического развития фолликулов в течение менструального цикла привела к появлению новых подходов к овариальной стимуляции, а именно, к началу введения гонадотропинов в любой день менструального цикла (random-start протоколов) и протоколов «двойной» стимуляции [3]. В настоящее время протоколы с началом стимуляции в любой день цикла применяются у онкологических пациентов, желающих сохранить репродуктивный материал для отсроченной реализации репродуктивной функции и не имеющих запаса времени для начала лечения в раннюю фолликулярную фазу цикла [4, 5].

Наряду с новыми знаниями о физиологии яичников совершенствовались методы витрификации ооцитов и эмбрионов, что позволило отказаться от обязательного переноса эмбрионов в данном лечебном цикле, криоконсервировать все получен-

ные эмбрионы, размораживать и переносить их в криоцикле [5].

Сравнительная эффективность стандартных протоколов овариальной стимуляции, начатых в раннюю фолликулярную фазу цикла, и протоколов с началом стимуляции в лютеиновую фазу цикла продолжает обсуждаться. Несмотря на увеличение продолжительности стимуляции и общей дозы гонадотропинов, количество и качество ооцитов не только не различаются между фазами менструального цикла, но и, по некоторым данным, оказываются лучшими в лютеиновой фазе,по сравнению со стандартными подходами, считают некоторые исследователи [6–8]. Вместе с тем это утверждение требует проверки и объективных доказательств.

Цель исследования: оценить эффективность протокола стимуляции яичников в лютеиновую фазу цикла для сохранения репродуктивного материала у онкологических пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 140 женщин, обратившихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России с целью забора и криоконсервации ооцитов и/или эмбрионов перед планируемым лечением по поводу онкологического заболевания.

В структуре болезней превалировали: рак молочной железы (n=44), гематологический рак (n=37), рак шейки матки (n=30); другие онкологические заболевания имели 29 пациенток.

Все пациентки подписывали утвержденную на этическом комитете форму информированного согласия.

Критериями включения в исследования явились: возраст от 18 до 42 лет, уровень антимюллерова гормона (АМГ) не менее 0,75 нг/мл, планирующееся проведение гонадотоксичной терапии (химио-, лучевой терапии).

К критериям исключения отнесены: крайне сниженные показатели овариального резерва и невозможность получить собственный ооцит, рецидивирующие онкологические заболевания, отдаленные метастазы, состояние после гонадотоксичного лечения, противопоказания к стимуляции яичников.

В зависимости от дня обращения пациентки были разделены на 2 группы. I группу исследования составили 68 женщин, стимуляция яичников которым была проведена по стандартному протоколу с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) (со 2–3-го дня менструального цикла); II группу – 72 пациентки, обратившиеся в лютеиновую фазу цикла. Критерием начала гонадотропной стимуляции считали наличие желтого тела. Этим женщинам проводили стимуляцию яичников в лютеиновую фазу цикла. Использовали препараты рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ), человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) или их комбинацию. У пациенток II группы, стимулированных в лютеиновую фазу цикла, антГнРГ не назначали.

При проведении стимуляции оценивали количество антральных, растущих и преовуляторных фолликулов при ультразвуковом мониторинге. Оценку параметров стероидогенеза проводили в день начала протокола, на 6-й день гонадотропной стимуляции и в день введения триггера для финального созревания ооцитов. Трансвагинальную пункцию проводили через 36 ч после введения человеческого хорионического гонадотропина в дозе 10 000 МЕ.

Первичные изучаемые исходы

Оценивали стартовую и суммарную дозу гонадотропинов, длительность овариальной стимуляции, количество полученных ооцитов, число зрелых ооцитов. На 5-е сутки культивирования оценивали эмбриологические исходы, проводили криоконсервацию эмбрионов.

Статистический анализ

Результаты обрабатывали на персональном компьютере с использованием статистического анализа для Microsoft Excel 2010 и SPSS V22.0. Для определения вида распределения данных перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах проводили тест Колмогорова–Смирнова или тест Шапиро–Уилка, в зависимости от размера выборки. Для описания количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении качественных признаков, отличающемся от нормального, использовали медиану (Me) и интерквартильный размах в формате Me (Q1–Q3). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (t-test – для несвязанных признаков). При распределении данных, отличном от нормального, применяли методы непараметрической статистики (тест Манна–Уитни – для несвязанных признаков). Все различия считались статистически значимыми при значении p<0,05.

Результаты

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту 33,3 (3,7) года (I группа) и 33,3 (5,5) года (II группа), p=0,855, индексу массы тела (23,2 (2,2) кг/м^2 и 21,2 (1,6)) кг/м^2 и уровню АМГ (3,0 (2,1) нг/мл и 2,7 (0,4) нг/мл).

Однако женщины II группы, обратившиеся в лютеиновую фазу цикла, на момент начала стимуляции имели значимо меньшее число антральных фолликулов по данным УЗИ – 5,8 (1,1) против 9,2 (1,2) (p=0,04), что, очевидно, связано с наличием желтого тела в одном из яичников, затрудняющим объективный подсчет фолликулов.

Характеристика протоколов стимуляции в зависимости от фазы менструального цикла представлена в таблице 1.

Данные таблицы 1 показывают, что, несмотря на тенденцию к увеличению дней стимуляции и сум-

марной дозе гонадотропинов у женщин II группы, статистически значимых различий в продолжительности гонадотропной стимуляции, стартовых и суммарных дозах гонадотропинов не выявлено.

Все пациентки обследуемых групп на момент начала гонадотропной стимуляции имели сохраненный овариальный резерв. Средний уровень АМГ у женщин I группы составил 1,5 (1,1–3,2) нг/мл, у пациенток II группы – 1,8 (1,2–3,5) нг/мл, уровень ФСГ – 9,1 (5,7–14,2) МЕ/л и 7,3 (4,8–11,4) МЕ/л, соответственно.

Значимые межгрупповые статистические различия выявлены в показателях стероидных гормонов. Так, средние уровни эстрадиола и прогестерона на момент начала овариальной стимуляции у пациенток II группы, начавших протокол в лютеиновую фазу цикла, составили 332 (222–570) пмоль/л и 14,0 (2,7–36,3) нмоль/л соответственно и были значимо выше ($p<0,001$), по сравнению с аналогичными показателями женщин I группы, составившими для эстрадиола 186 (155–284) пмоль/л, для прогестерона – 1,2 (0,6–1,6) нмоль/л.

Таблица 1. Характеристики протоколов стимуляции в зависимости от фазы менструального цикла

Параметры стимулированного цикла	Стимуляция в фолликулярную фазу, I группа (*n*=68)	Стимуляция в лютеиновую фазу, II группа (*n*=72)	*p*
Стартовая доза рФСГ, МЕ	225 (150–225)	225 (150–225)	0,221
Стартовая доза ЧМГ, МЕ	150 (75–150)	150 (75–150)	0,509
Длительность стимуляции, дни	8 (7–10)	9 (6,5–11)	0,477
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	2025 (1706–2288)	2400 (2013–2725)	0,002
Суммарная доза ФСГ, МЕ	1650 (1350–1950)	1650 (1350–2063)	0,837
Суммарная доза ЧМГ, МЕ	637,5 (450–1050)	900 (7500–1200)	0,047

Таблица 2. Гормональные показатели циклов ЭКО

Показатели	Стимуляция в фолликулярную фазу, I группа (*n*=68)	Стимуляция в лютеиновую фазу, II группа (*n*=72)	*p*
АМГ, нг/мл (день начала стимуляции)	1,5 (1,1–3,2)	1,8 (1,2–3,5)	0,196
ФСГ, МЕ/л (день начала стимуляции),	9,1 (5,7–14,2)	7,3 (4,8–11,4)	0,018
ЛГ-1, МЕ/л (день начала стимуляции)	4,5 (2,6–7,3)	5,2 (1,9–8,3)	0,608
ЛГ-2, МЕ/л (6-й день стимуляции),	2,4 (1,7–7,7)	2,8 (0,8–6,9)	0,739
ЛГ-3, МЕ/л (день введения триггера)	1,8 (1,0–3,1)	1,4 (0,3–2,8)	0,163
Эстрадиол-1, пмоль/л	186 (155–284)	332 (222–570)	<0,001
Эстрадиол-2, пмоль/л	2765 (1200–5336)	1827 (936–2988)	0,010
Эстрадиол-3, пмоль/л	7800 (4139–12943)	5544 (3047–8126)	0,050
Прогестерон-1, нмоль/л	1,2 (0,6–1,6)	14,0 (2,7–36,3)	<0,001
Прогестерон-2, нмоль/л	1,5 (1,2–2,4)	7,8 (2,2–21,3)	<0,001
Прогестерон-3, нмоль/л	3,1 (1,3–5,7)	3,7 (2,0–6,1)	0,323

Таблица 3. Показатели оогенеза и раннего эмбриогенеза

Показатели	Стимуляция в фолликулярную фазу, I группа (*n*=68)	Стимуляция в лютеиновую фазу, II группа (*n*=72)	*p*
Кол-во полученных ооцит-кумулюсных комплексов	7 (4–16)	10 (7–14)	0,236
Кол-во полученных ооцитов	10,3 (7–13)	11,6 (9–13)	0,681
Кол-во ооцитов MII	520 (72,8%)	557 (72,6%)	0,521
Частота оплодотворения	194 (80,5%)	165 (80,9%)	0,508
Среднее число бластоцист на 1 пациентку	2 (1–4)	3 (2–4)	0,160
Число бластоцист отличного качества, на 1 пациентку	1,5 (1–3)	2 (1–2)	0,936
Кол-во криоконсервированных эмбрионов	1,7 (1–2)	2,1 (1–3)	0,391

На 6-й день гонадотропной стимуляции и в день введения триггера овуляции концентрация эстрадиола в сыворотке крови не различались между группами и составили 2765 (1200–5336) пмоль/л в I группе и 1827 (936–2988) пмоль/л во II группе, а также 7800 (4139–12943) пмоль/л и 5544 (3047–8126) пмоль/л соответственно.

Значимо высокий уровень прогестерона сохранялся у женщин II группы на 6-й день гонадотропной стимуляции – 7,8 (2,2–21,3) нмоль/л (p<0, 001) по сравнению с показателями женщин I группы – 1,5 (1,2–2,4) нмоль/л и снижался на день введения триггера овуляции до 3,7 (2,0–6,1) нмоль/л, что оказалось сопоставимо со значениями пациенток I группы 3,1 (1,3–5,7) нмоль/л.

Уровень ЛГ у пациенток обследуемых групп сохранялся в пределах нормальных значений на протяжении всего периода гонадотропной стимуляции и не имел значимых межгрупповых различий.

В настоящем исследовании мы не выявили негативного воздействия высокой концентрации прогестерона на качество ооцитов, что подтвердилось сходным числом полученных и зрелых ооцитов как при стимуляции в фолликулярной, так и в лютеиновой фазе (средняя концентрация прогестерона в плазме крови на начало стимуляции во II группе – 14,0 (2,7–36,3) нмоль/л, в I группе – 1,2 (0,6–1,6) нмоль/л, p<0,001, число полученных ооцитов составило 10,3 (7–13) и 11,6 (9–13), p=0,681, число криоконсервированных эмбрионов на 5-е сутки культивирования – 1,7 (1–2) и 2,1 (1–3) соответственно, p=0,391.

Обсуждение

В исследованиях доказано, что при овариальной стимуляции в ранней фолликулярной фазе для предупреждения преждевременного выброса ЛГ необходимо применять препараты антГнРГ [9]. Однако целесообразность данного подхода при стимуляции в лютеиновую фазу цикла продолжает обсуждаться. По данным настоящего исследования, при старте стимуляции яичников в лютеиновой фазе спонтанного выброса ЛГ не происходило, несмотря на концентрацию эстрадиола, сопоставимую с таковой на 6-й день стимуляции в фолликулярной фазе цикла.

Аналогичные данные опубликовали Wei L.-H. et al. Они предположили, что высокие концентрации прогестерона блокируют выброс ГнРГ, что, в свою очередь, приводит к снижению секреции ЛГ [8].

Результаты данной работы демонстрируют снижение концентрации прогестерона ко дню введения триггера овуляции. У пациенток II группы концентрация прогестерона значительно снижалась с 14,0 (2,7–36,3) нмоль/л до 3,7 (2,0–6,1) нмоль/л и достигала значений, сопоставимых с таковыми у женщин I группы 3,1 (2,0–6,1) нмоль/л. Таким образом, к дню введения триггера овуляции у женщин II группы уровень прогестерона не отличался от показателей, присущих стандартным протоколам овариальной стимуляции, что может косвенно указывать на редукцию желтого тела. Необходимо отметить, что в настоящем исследовании мы не назначали женщинам II группы как антГнРГ для предотвращения преждевременного пика ЛГ, так и гестагены для купирования менструально-подобной реакции. В связи с этим гипотеза о влиянии высокого уровня прогестерона на предотвращение преждевременного пика ЛГ может обсуждаться. Необходимо отметить, что в литературе обсуждается гипотеза, согласно которой отсутствие преждевременного пика ЛГ в лютеиновой фазе менструального цикла может быть связано не с прогестероном, а с другими медиаторами, секретируемыми желтым телом (ингибины, фоллистатин и т.д.) [10].

При сравнительном анализе уровня эстрадиола у женщин обследуемых групп была отмечена сопоставимая динамика роста его концентрации, соответствовавшая овариальному ответу на введение гонадотропинов, независимо от используемого протокола стимуляции, что согласуется с исследованием Wei L.-H. [8].

Анализ данных эмбриологического этапа программы ЭКО не выявил статистически значимого увеличения числа полученных ооцитов, зрелых ооцитов, количества нормально оплодотворенных ооцитов и числа полученных эмбрионов при стимуляции в различные фазы менструального цикла. Это подтверждает ранее опубликованные данные об отсутствии влияния фазы проведения стимуляции функции яичников на эмбриологический этап программы ЭКО.

В то же время Kuang Y. et al. в 2014 г. опубликовали данные, согласно которым при стимуляции яичников в лютеиновой фазе менструального цикла было получено значимо большее количество ооцитов, чем при стимуляции в фолликулярной фазе цикла (3,5 (3,2) и 1,7 (1,0) соответственно). Однако следует заметить, что суммарная доза гонадотропинов, затраченная авторами для стимуляции яичников в лютеиновой фазе цикла, оказалась значительно выше, чем в фолликулярной фазе (3266,4 (248,9) и 1802,5 (712,7) МЕ соответственно) [11]. В нашем исследовании стартовые и суммарные дозы гонадотропинов, а также количество дней овариальной стимуляции не имели значимых статистических различий.

Результаты проведенного исследования позволили сформулировать собственное мнение о том, что исход стимуляции зависит не от фазы менструального цикла, в которой она начинается, а от характеристик репродуктивной системы пациентки: возраст, овариальный резерв, т.е. от тех показателей, которые являются общепринятыми в практике ВРТ.

Заключение

Динамика концентраций половых стероидных и гонадотропных гормонов при проведении овариальной стимуляции в фолликулярной и лютеиновой фазах менструального цикла характеризуется сопоставимыми значениями уровня эстрадиола и ЛГ в сыворотке крови на 6-й день гонадотропной стимуляции у всех женщин, включенных в исследование, и значимым повышением уровня прогестерона у пациенток II группы.

Показатели оо- и раннего эмбриогенеза при стимуляции в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла не имеют значимых статистических различий, несмотря на высокий уровень прогестерона в сыворотке крови во 2-й фазе цикла.

Несмотря на снижение уровня прогестерона на 6-й день гонадотропной стимуляции в лютеиновую фазу цикла, указывающего на редукцию функциональной активности желтого тела, преждевременный пик ЛГ отсутствовал, что позволяет предположить участие других медиаторов в данном процессе.

Результаты настоящего исследования демонстрируют сопоставимую эффективность стимуляции яичников в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла.

При начале стимуляции яичников в раннюю лютеиновую фазу цикла нет необходимости в дополнительном назначении антГнРГ.

Литература/References

1. *Baerwald A.R., Adams G.P., Pierson R.A.* A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. Fertil. Steril. 2003; 80(1): 116-22. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00544-2.
2. *Baerwald A.R., Adams G.P., Pierson R.A.* Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. Biol. Reprod. 2003; 69(3): 1023-31. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.103.017772.
3. *Kuang Y., Chen Q., Hong Q., Lyu Q., Ai A., Fu Y., Shoham Z.* Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). Reprod. Biomed. Online. 2014; 29(6): 684-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.08.009.
4. *Cakmak H., Katz A., Cedars M.I., Rosen M.P.* Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. Fertil. Steril. 2013; 100(6): 1673-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.1992.
5. *von Wolff M., Thaler C.J., Frambach T., Zeeb C., Lawrenz B., Popovici R.M., Strowitzki T.* Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. Fertil. Steril. 2009; 92(4): 1360-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.011.
6. *Kim J.H., Kim S.K., Lee H.J., Lee J.R., Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H.* Efficacy of random-start controlled ovarian stimulation in cancer patients. J. Korean Med. Sci. 2015; 30(3): 290-5. https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2015.30.3.290.
7. *Muteshi C., Child T., Ohuma E., Fatum M.* Ovarian response and follow-up outcomes in women diagnosed with cancer having fertility preservation: Comparison of random start and early follicular phase stimulation – cohort study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018; 230: 10-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.09.007.
8. *Wei L.H., Ma W.H., Tang N., Wei J.H.* Luteal-phase ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer treatment compared to a GnRH antagonist protocol: A retrospective study. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2016; 55(1): 50-4. http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2015.07.001.
9. *Borm G., Mannaerts B.* Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. Hum. Reprod. 2000; 15(7): 1490-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.7.1490.
10. *Messinis I.E.* Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. Hum. Reprod. Update. 2006; 12(5): 557-71. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dml020.
11. *Kuang Y., Chen Q., Fu Y., Wang Y., Hong Q., Lyu Q., Ai A., Shoham Z.* Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertil. Steril. 2015; 104(1): 62-70. e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.022.

Поступила 26.03.2021
Принята в печать 12.04.2021
Received 26.03.2021
Accepted 12.04.2021

Сведения об авторах:
Корнеева Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, в.н.с. НОЦ ВРТ с клиническим отделением им. Фредерика Паулсена, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: irina.korneeva@inbox.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Мартиросян Яна Ованнесовна, м.н.с. НОЦ ВРТ с клиническим отделением им. Фредерика Паулсена, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(925)124-99-99. E-mail: ya_martirosyan@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ковальчук Алла Игоревна, аспирант, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел: +7(999)999-40-47. E-mail: kovalchukalla27@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Назаренко Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением НОЦ ВРТ с клиническим отделением им. Фредерика Паулсена, директор Института репродуктивной медицины, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: t_nazarenko@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Бирюкова Альмина Михайловна, к.м.н., заведующая по клинической работе НОЦ ВРТ с клиническим отделением им. Фредерика Паулсена, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: a_birukova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Веюкова Мария Александровна, к.б.н., заведующая эмбриологической лабораторией НОЦ ВРТ с клиническим отделением им. Фредерика Паулсена, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: m_veukova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Иванец Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: t_ivanets@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Irina E. Korneeva, Dr. Med. Sci., Professor, Senior Researcher at the F. Paulsen Research and Educational Center for ART with the Clinical Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: irina.korneeva@inbox.ru. 4 Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Yana O. Martirosyan, Junior Researcher at the F. Paulsen Research and Educational Center for ART with the Clinical Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(925)124-99-99. E-mail: ya_martirosyan@oparina4.ru. 4 Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Alla I. Kovalchuk, Ph.D. Student at the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(999)999-40-47. E-mail: kovalchukalla27@mail.ru. 4 Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Tatiana A. Nazarenko, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Institute of Reproductive Medicine, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: t_nazarenko@oparina4.ru. 4 Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Almina M. Birukova, Ph.D (Med. Sci.), Clinical Supervisor at the F. Paulsen Research and Educational Center for ART with the Clinical Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: a_birukova@oparina4.ru. 4 Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Mariya A. Veyukova, Ph.D (Bio. Sci.), Head of the Embryological Laboratory, F. Paulsen Research and Educational Center for ART with the Clinical Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: m_veukova@oparina4.ru. 4 Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Tatiana Yu. Ivanets, Dr. Med. Sci., Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: t_ivanets@oparina4.ru. 4 Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.

©Коллектив авторов, 2021

А.А. АКСЕНЕНКО, А.И. ГУС, Н.Г. МИШИЕВА, Д.Н. СЕНИНА

ПОДГОТОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕД ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫМ ОПЛОДОТВОРЕНИЕМ И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ДИФФУЗНОМ АДЕНОМИОЗЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель. *Провести подготовительное лечение перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и оценить его эффективность у пациенток при различных стадиях аденомиоза.*
Материалы и методы. *В исследование включены 198 пациенток с бесплодием и неэффективными попытками ЭКО в анамнезе. При обследовании диагностирован аденомиоз, что расценено как возможная причина нарушения имплантации в предыдущих попытках ЭКО. 128 пациенток произвольно разделены на три группы, которым проведено лечение аденомиоза в течение 3 месяцев: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и диеногест в непрерывном режиме как подготовительная терапия перед программой ЭКО. 70 пациенткам предварительное лечение перед проведением программы ЭКО не проводилось.*
Результаты. *Наличие аденомиоза I стадии распространения не влияет на эффективность программы ЭКО и не требует предварительной подготовки. При II–III стадии распространения аденомиоза предварительное лечение позволяет повысить частоту наступления беременности. Однако частота наступления беременности при III стадии распространения аденомиоза остается низкой, III стадию распространения аденомиоза характеризуют как тяжелое маточное бесплодие.*
Заключение. *Аденомиоз I стадии распространения не является причиной бесплодия, неудач ЭКО и не требует дополнительного лечения. При II и III стадии аденомиоза предварительное лечение улучшает результативность программ ЭКО.*

Ключевые слова: *бесплодие, эндометриоз, аденомиоз, экстракорпоральное оплодотворение.*

Вклад авторов. Аксененко А.А., Гус А.И., Мишиева Н.Г., Сенина Д.Н.: обзор по теме публикации, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Аксененко А.А., Гус А.И., Мишиева Н.Г., Сенина Д.Н. Подготовительное лечение перед экстракорпоральным оплодотворением и его эффективность при диффузном аденомиозе. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 113-120
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.113-120

©A group of authors, 2021

A.A. AKSENENKO, A.I. GUS, N.G. MISHIEVA, D.N. SENINA

PRE-TREATMENT BEFORE *IN VITRO* FERTILIZATION AND ITS EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH DIFFUSE ADENOMYIOSIS

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. *To conduct preparatory treatment before in vitro fertilization (IVF) program and to assess its effectiveness in patients with various stages of adenomyosis.*
Materials and methods. *The study included 198 patients with infertility and ineffective past IVF attempts. They were examined and diagnosed with adenomyosis, that could be a possible cause of implantation failure in previous attempts of IVF. 128 patients were randomly divided into three groups. As a preparatory treatment before IVF program, the patients received adenomyosis treatment with GnRH-a, COC and Dienogest in a continuous mode for 3 months. 70 patients did not undergo preparatory treatment before IVF program.*
Results. *Stage I adenomyosis had no impact on the effectiveness of the IVF program and did not require pre-treatment. At stages II–III adenomyosis, preparatory treatment may increase the conception rate. However, the incidence of pregnancy in women with stage III adenomyosis remains low, and this severe stage of adenomyosis is characterized as the uterine factor of infertility.*
Conclusion. *Stage I adenomyosis is not the cause of infertility or IVF failures, and does not require pre-treatment. At stages II–III adenomyosis pre-treatment improves the effectiveness of IVF programs.*

Keywords: *infertility, endometriosis, adenomyosis, IVF.*

Authors' contributions. Aksenenko A.A., Gus A.I., Mishieva N.G., Senina D.N.: literature review on the topic of publication, writing and editing the text of the article.
Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest.
Financing. The study was carried out without any sponsorship.

For citation: Aksenenko A.A., Gus A.I., Mishieva N.G., Senina D.N. Pre-treatment before in vitro fertilization and its effectiveness in patients with diffuse adenomyosis. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2021; 7: 113-120 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.113-120

Термин «аденомиоз» используется для обозначения формы эндометриоза, морфологическим проявлением которого является распространение компонентов железистого и стромального слоя эндометрия в миометрий [1]. Последние годы ознаменованы интересом исследователей к проблеме аденомиоза; причем этот интерес носит как исследовательский характер, а именно установление этиологии и патогенеза заболевания, так и чисто практический – определение возможного влияния аденомиоза на репродукцию женщины: бесплодие, невынашивание беременности, неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [2–5]. Следует заметить, что исследователи находятся только в начале пути, и четких представлений о том, что же такое аденомиоз и как он влияет на репродуктивную функцию женщины, сегодня мы не имеем [6–8].

Несмотря на достаточно длительное применение методов вспомогательных репродуктивных технологий для лечения различных форм бесплодия и несомненные успехи этого направления, частота наступления беременности на попытку ЭКО находится на одном уровне – приблизительно 30% беременностей на цикл лечения [9]. Естественно, что усилия специалистов направлены на выявление и устранение причин, которые могут негативно повлиять на эффективность программ ЭКО. В ряду этих причин немаловажное значение имеют состояние матки и ее способность имплантировать плодное яйцо и вынашивать беременность [10, 11].

Влияние аденомиоза на репродуктивную функцию женщины является неизученным вопросом, особенно если это касается начальных форм аденомиоза [12, 13]. Ряд специалистов указывают на то, что у 40–45% женщин с необъяснимым первичным бесплодием и у 50–58% – с вторичным бесплодием неясного генеза диагностируется аденомиоз. Другие связывают привычные выкидыши у 15,3% женщин с эндометриоидным поражением матки, но являются ли эти данные объективными или же следствием гипердиагностики патологии, вопрос весьма дискуссионный [2–4, 6].

Известно, что наличие аденомиоза связано с более низкими показателями успешной имплантации и повышенным риском потери беременности на ранних сроках [14–16].

Тем не менее вопросы связи аденомиоза и бесплодия являются нерешенными. Это провоцирует новые проблемы, диктующие использование различных способов лечения аденомиоза, и как самостоятельной терапии, и в плане подготовки к программам ЭКО. Но до настоящего времени не определены методы подготовки пациенток, нет сообщений о влиянии подготовительной терапии на исходы программ ЭКО [6–8].

В этой связи целью исследования явились проведение подготовительного лечения перед программами ЭКО и оценка его эффективности у пациенток при различных стадиях аденомиоза.

Материалы и методы

В отделении сохранения и восстановления репродуктивной функции были обследованы 198 пациенток с аденомиозом, согласно приказу Минздрава Российской Федерации 107н от 30 августа 2012 г. в период с марта 2018 г. по январь 2020 г. Из них были выделены 128 женщин, составивших группу исследования, которым проводилось лечение аденомиоза в течение 3 месяцев: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и диеногест в непрерывном режиме как подготовительная терапия перед программой ЭКО. Группу сравнения составили 70 пациенток репрезентативного возраста с наличием аденомиоза, у которых ранее проводилась программа ЭКО без предварительного подготовительного лечения.

Возраст женщин колебался от 22 до 38 лет, медиана составила 34,5 (28; 35) года. Все пациентки имели в анамнезе 3 и более неэффективные попытки ЭКО.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст (22–38 лет); сохраненные параметры овариального резерва; признаки аденомиоза по результатам ультразвукового исследования (УЗИ); 3 и более неэффективные попытки ЭКО в анамнезе; возможность проведения оплодотворения методом ЭКО или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) по результатам исследования спермограмм супругов.

Критерии исключения: регламентируемые приказом 107н Минздрава РФ от 30 августа 2012 г.; поздний репродуктивный возраст и резко сниженные показатели овариального резерва; тяжелые формы патозооспермии у супруга.

После окончания лечения оценены: переносимость препарата, клинико-лабораторные характеристики, состояние матки в зависимости от стадии эндометриоза по результатам УЗИ, частота наступления беременности.

Для диагностики стадии аденомиоза использовали эхографические признаки, представленные в работе [17], и классификацию аденомиоза тех же авторов.

Стадия I диффузного аденомиза:
- наличие в толще эндометрия тонких поперечных анэхогенных полосок, идущих от базального слоя к середине М-эхо, а также анэхогенных включений (кист) в миометрии и на границе эндометрия и миометрия;
- повышенная гиперэхогенность миометрия различной толщины; наличие анэхогенных включений в миометрии;
- неравномерность толщины базального слоя эндометрия и «изъеденность» контуров эндометрия по базальной пластинке, что выглядит как гипоэхогенный дефект эндометрия; миометрий за базальной пластинкой не изменен;
- матка обычно имеет нормальные размеры, но может обнаруживаться разная толщина передней и задней стенок матки;
- появление зон пониженной эхогенности в эндометрии и небольших гиперэхогенных образований в толще миометрия рядом с эндометрием.

Стадия II диффузного аденомиоза:
- увеличение толщины матки, превышающее верхнюю границу нормы;
- утолщение одной из стенок матки по сравнению с другой на 4 мм и более;
- появление в миометрии, расположенном ближе к полости матки, зон с участками неоднородной (повышенной и пониженной) эхогенности различной величины;
- наличие внутри зоны повышенной эхогенности небольшого округлого анэхогенного образования диаметром 2–5 мм;
- появление анэхогенных полостей различной формы и размера, содержащих мелкодисперсную взвесь (кровь), а иногда и плотные включения небольшой эхогенности (сгустки крови);
- толщина эндометрия обычно снижена и не соответствует дню менструального цикла (за счет сдавления эндометрия измененным миометрием);
- появление в месте расположения патологического образования частой поперечной исчерченности со средней и низкой эхогенностью;
- эффект ослабления ультразвуковой волны за патологическим образованием.

Стадия III диффузного аденомиоза:
- значительное увеличение матки, в основном переднезаднего размера;
- утолщение одной из стенок матки по сравнению с другой на 10 мм и более;
- наличие в миометрии зоны повышенной неоднородной эхогенности, занимающей более половины толщины стенки матки;
- выявление в области переднего фронта сканирования зоны повышенной эхогенности и анэхогенной – в области дальнего фронта.

В исследовании использовали клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Программы ЭКО в «длинном» протоколе с аГнРГ и в протоколе с антагонистом ГнРГ проводили по общим правилам, определяя дозу гонадотропинов в зависимости от показателей овариального резерва. В качестве триггера финального созревания ооцитов использовали человеческий хорионический гонадотропин в дозе 10 000 ЕД.

Статистический анализ

Для статистической обработки использовали статистический пакет IBM SPSS Statistics v22 (IBM Corp., США).

Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате M (SD), где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате Me (Q25%; Q75%), где Me – медиана, а Q25% и Q75% – верхний и нижний квартили.

Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах (%).

Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп при равенстве дисперсий) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для двух независимых выборок с поправкой Бонферрони на непрерывность. В случае неподтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Краскела–Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп с помощью U-критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

Для определения различий в числовых показателях, изменявшихся в ходе лечения, применяли парный критерий Стьюдента для двух зависимых выборок, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический метод – T-критерий Вилкоксона.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками использовали метод χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия χ^2 использовался Z-критерий (аналог t-критерия Стьюдента для долей), а для 0% и 100% – с поправкой для концевых точек.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Многочисленными работами показано, что УЗИ является на сегодня наиболее достоверным диагностическим методом выявления аденомиоза [17, 18]. УЗИ проводилось дважды: на 5–7-й и 19–22-й день менструального цикла. Были обнаружены признаки, присущие аденомиозу у всех исследуемых пациенток.

Эти признаки были представлены следующими изменениями матки: увеличением матки в основном за счет переднезаднего размера и асимметричным

утолщением одной из стенок – у 128/128 (100%) женщин; зонами повышенной эхогенности круглой или овальной формы в миометрии, анэхогенными участками или кистозными полостями, содержащими мелкодисперсную взвесь – у 108/128 (84,4%) женщин; нечетким контуром полости матки (неравномерностью толщины базального слоя эндометрия, его зазубренностью) – у 65/128 (50,8%); зонами повышенной эхогенности в миометрии, дающими линейные акустические тени – у 49/128 (38,3%); гиперэхогенными линейными структурами на границе эндометрия и миометрия – у 37/128 (28,9%).

I стадия распространения в группе исследования была зафиксирована у 50/128 (39,1%) пациенток, II стадию распространения имели 52/128 (40,6%) пациенток, III стадию – 26/128 (20,3%) пациенток. Пациенты группы исследования (128 женщин) были произвольно разделены на 3 подгруппы:

A. 38 пациенток, получивших 3 инъекции депо формы аГнРГ (трипторелин в дозе 3,75 мг);
B. 45 женщин, получивших КОК, содержащий этинилэстрадиол 30 мкг и диеногест 2 мг. Препарат назначали в непрерывном режиме в течение 3 месяцев;
C. 45 женщин, получивших диеногест 2 мг в сутки, в непрерывном режиме в течение 3 месяцев.

Группа сравнения (70 пациенток) также была распределена по стадиям распространения аденомиоза: I стадия в группе сравнения была зафиксирована у 30/70 (42,9%) пациенток, II стадию распространения имели 22/70 (31,4%) пациенток, III стадию – 18/70 (25,7%) пациенток.

Распределение больных по стадиям патологического процесса статистически значимо не различалось между группами. При этом доля женщин, имеющих I и II стадию выраженности аденомиоза, превалировала во всех группах исследования и составила 30/38 (79%) в группе A, 36/45 (80%) – в группе B и 36/45 (80%) – в группе C. Лечение было назначено без учета стадии тяжести аденомиоза и начиналось со 2–3-го дня менструального цикла; таблетки принимали по одной в день на ночь ежедневно, без перерыва в течение 3 месяцев. Первую инъекцию аГнРГ делали на 2–3-й день менструального цикла, две последующие – через 28–30 дней от предыдущей. Переносимость медикаментозной терапии анализировали на основании оценки ряда параметров, включающих наличие мажущих кровяных выделений из половых путей, наличие и характер менструальноподобных выделений, переносимость лечения, наличие нейровегетативных симптомов.

Полученные данные показали, что у пациенток группы A, получающих аГнРГ, на первый план выступали вегетативные нарушения: приливы, повышение АД, боли в костях, головные боли, депрессия; у пациенток, получающих КОК и диеногест, превалировали аномальные маточные кровотечения. При этом у пациенток группы A вегетативные и метаболические расстройства нарастали с длительностью лечения. Напротив, побочные явления, наблюдаемые при применении КОК и диеногеста, исчезали к концу 3-го месяца лечения, что дает возможность пролонгировать длительность лечения.

Через каждый месяц приема препаратов проводили контрольное УЗИ для оценки эффективности проводимого лечения. Эти данные представлены в таблицах 1 и 2, в которых приведена оценка проводимого лечения в зависимости от стадии процесса и вида терапии.

Полученные данные показывают, что терапевтический эффект при назначении аГнРГ у больных с аденомиозом I–II стадии распространения был достигнут в первый месяц лечения, когда при I стадии распространения аденомиоза толщина стенок матки уменьшилась с 4,8 (4,4;5,2) см до 3,3 (3,1;3,4) см (p=0,01), и матка достигла нормальных размеров; при этом зарегистрировано уменьшение зоны гипоэхогенности по периферии от границы эндометрия, но гипо- и анэхогенные структуры в миометрии продолжали визуализироваться. В

Таблица 1. Эффективность использования аГнРГ (n=38)

Длительность применения		Исходно	1 месяц	2 месяца	3 месяца	p (t-критерий Вилкоксона)
Стадия I (n=15)	Толщина матки, см	4,8 (4,4;5,2)	3,3 (3,1;3,4)	3,3 (3,1;3,4)	3,3 (3,1;3,4)	$p_{исх-1}$=0,01 p_{I-II}=1 p_{II-III}=1
	Изменение толщины стенок, матки см	0,6 (0,5;0,6)	0,1 (0,1;0,1)	0,1 (0,1;0,1)	0,1 (0,1;0,1)	$p_{исх-1}$<0,001 p_{I-II}=1 p_{II-III}=1
Стадия II (n=15)	Толщина матки, см	5,7 (5,3;6,0)	4,7 (4,5;4,9)	4,3 (4,0;4,7)	4,3 (4,0;4,7)	$p_{исх-1}$=0,03 p_{I-II}=0,93 p_{II-III}=1
	Изменение толщины стенок матки, см	0,7 (0,5;0,9)	0,4 (0,2;0,6)	0,3 (0,2;0,5)	0,3 (0,2;0,5)	$p_{исх-1}$=0,01 p_{I-II}=0,81 p_{II-III}=1
Стадия III (n=8)	Толщина матки, см	6,9 (6,5;7,3)	6,3 (6,0;6,5)	4,9 (4,8;5,2)	4,3 (4,2;4,7)	$p_{исх-1}$=0,12 p_{I-II}<0,001 p_{II-III}=0,05
	Изменение толщины стенок матки, см	1,9 (1,7;2,1)	1,7 (1,5;2,0)	1,3 (1,2;1,4)	0,9 (0,8;0,9)	$p_{исх-1}$=0,17 p_{I-II}=0,02 p_{II-II}<0,001

последующие 2 месяца, несмотря на продолжающееся лечение, ультразвуковая картина не менялась.

При аденомиозе II стадии за первые 2 месяца лечения матка достигла практически нормальных размеров: толщина стенки уменьшилась с 5,7 (5,3;6,0) см до 4,3 (4,0;4,7) см (p=0,03), уменьшилась зона повышенной эхогенности базального слоя, гиперэхогенные и анэхогенные включения в миометрии сохранились. Последующее лечение не привело к выраженному терапевтическому эффекту, ультразвуковая картина матки осталась без изменения.

Следовательно, терапевтический эффект аГнРГ при аденомиозе I–II стадии осуществлялся в 1–2-й месяц лечения, последующий прием препарата не привел к существенным изменениям эхографической картины. Вместе с тем усугублялись эндокринные и метаболические нарушения. У женщин, имеющих III стадию распространения аденомиоза, терапевтический эффект был достигнут лишь на 3-м месяце лечения аГнРГ, когда матка достигла нормальных размеров, толщина гиперэхогенной зоны в миометрии сократилась в 2 раза (с 3 см до 1,4 см), однако гиперэхогенные и анэхогенные включения в миометрии оставались.

Терапевтический эффект КОК у женщин, имеющих аденомиоз I–II стадии распространения проявился лишь на 2-м месяце приема препарата. К завершению 3-го месяца лечения матка при I стадии аденомиоза достигла практически нормальных размеров, хотя при наличии II стадии процесса толщина матки оставалась больше нормы.

У пациенток, имеющих III стадию аденомиоза, терапевтический эффект КОК оказался неудовлетворительным, лишь к 3-му месяцу лечения толщина стенок матки уменьшилась с 6,9 (6,4;7,2) см до 5,5 (5,0;6,2) см, Другие признаки аденомиоза в виде гиперэхогенной зоны в миометрии, наличия гипер- и анэхогенных включений сохранялись.

Назначение диеногеста привело к уменьшению размеров матки у женщин, имеющих I–II стадию аденомиоза. При I стадии уже после первого месяца приема препарата матка достигла нормальных

Таблица 2. Эффективность использования КОК/диеногест (n=45; 45)

Показатели \ Длительность применения		Исходно	1 месяц	2 месяца	3 месяца	p (t-критерий Вилкоксона)
Стадия I						
Толщина матки, см	КОК (n=18)	4,7 (4,6;4,9)	4,7 (4,6;4,9)	3,8 (3,6;4,0)	3,5 (3,3;3,8)	$p_{исх-1}$=0,94 p_{I-II}=0,02 p_{II-III}=0,32
	Диеногест (n=18)	4,8 (4,5;5,1)	3,7 (3,4;4,0)	3,5 (3,3;3,7)	3,4 (3,3;3,6)	$p_{исх-1}$=0,16 p_{I-II}=0,8 p_{II-III}=0,23
Различия толщины стенок матки, см	КОК (n=18)	0,5 (0,4;0,6)	0,5 (0,4;0,6)	0,4 (0,3;0,4)	0,3 (0,3;0,4)	$p_{исх-1}$=0,95 p_{I-II}=0,02 p_{II-III}=0,13
	Диеногест (n=18)	0,6 (0,4;0,6)	0,2 (0,1;0;2)	0 (0;0)	0 (0;0)	$p_{исх-1}$=0,03 p_{I-II}=0,16 p_{II-III}=1
Стадия II						
Толщина матки, см	КОК (n=18)	5,6 (5,3;6,0)	5,6 (5,3;6,0)	4,7 (4,5;5,3)	4,1 (3,7;4,5)	$p_{исх-1}$=0,78 p_{I-II}=0,04 p_{II-III}=0,05
	Диеногест (n=19)	5,7 (5,4;6,2)	5,7 (5,4;6,2)	4,6 (3,9;5,3)	3,6 (3,4;3,9)	$p_{исх-1}$=0,82 p_{I-II}=0,06 p_{II-III}=0,04
Различия толщины стенок матки, см	КОК (n=18)	0,7 (0,5;0,9)	0,7 (0,5;0,9)	0,5 (0,3;0,7)	0,4 (0,3;0,5)	$p_{исх-1}$=0,87 p_{I-II}=0,07 p_{II-III}=0,14
	Диеногест (n=19)	0,6 (0,5;0,8)	0,6 (0,5;0,8)	0,3 (0,3;0,5)	0 (0;0)	$p_{исх-1}$=0,91 p_{I-II}= 0,02 p_{II-III}=0,63
Стадия III						
Толщина матки, см	КОК (n=9)	6,9 (6,4;7,2)	6,9 (6,4;7,2)	6,9 (6,4;7,2)	5,5 (5,0;6,2)	$p_{исх-1}$=0,80 p_{I-II}=0,74 p_{II-III}=0,01
	Диеногест (n=9)	6,8 (6,3;7,1)	6,8 (6,3;7,1)	6,8 (6,3;7,1)	6,8 (6,3;7,1)	$p_{исх-1}$=0,89 p_{I-II}=0,92 p_{II-III}=0,89
Различия толщины стенок матки, см	КОК (n=9)	1,8 (1,5;2,0)	1,8 (1,5;2,0)	1,8 (1,5;2,0)	1,4 (1,3;1,7)	$p_{исх-1}$=0,89 p_{I-II}=1 p_{II-III}=0,02
	Диеногест (n=9)	1,7 (1,6;2,0)	1,7 (1,6;2,0)	1,7 (1,6;2,0)	1,7 (1,6;2,0)	$p_{исх-1}$=0,89 p_{I-II}=1 p_{II-III}=0,85

размеров, при II стадии после 2-го месяца лечения наблюдалось уменьшение размеров матки, после 3-го месяца приема препарата матка достигла нормальных размеров. Вместе с тем, у женщин, имеющих аденомиоз III стадии терапевтический эффект не был достигнут после 3 месяцев приема препарата.

Представленные данные свидетельствуют о том, что лечение КОК и диеногест, назначаемых в непрерывном режиме терапевтически оправдано у пациенток с I–II стадией аденомиозного процесса, когда к концу 3-го месяца приема препаратов достигаются нормальные размеры матки, ликвидируются побочные эффекты в виде «мазни» и отсутствуют эндокринно-обменные нарушения.

Использование этого вида лечения у женщин с III стадией процесса не привело к улучшению ситуации через 3 месяца лечения, что может говорить о необходимости пролонгации терапии на 6 и более месяцев.

При назначении аГнРГ женщинам с I–II стадией аденомиоза уменьшение размеров матки было достигнуто через 1 месяц лечения, дальнейшее назначение препарата приводило лишь к возникновению или усугублению эндокринно-метаболических нарушений без выраженных изменений со стороны матки. При III стадии процесса лишь использование аГнРГ позволило зарегистрировать терапевтический эффект к концу 3-го месяца лечения. Полученные данные позволяют сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода к выбору метода лечения аденомиоза в зависимости от стадии его распространения. При I–II стадии целесообразно

Таблица 3. Динамика величины показателей (толщина матки, различия толщины стенок матки) при назначении аГнРГ/КОК/диеногеста

Показатели	Разность Δ (1 мес. – исходно)	p^* 1 аГнРГ – КОК 2 аГнРГ – диеногест 3 КОК – диеногест	Разность Δ (2 мес. – исходно)	p^* 1 аГнРГ – КОК 2 аГнРГ – диеногест 3 КОК – диеногест	Разность Δ (3 мес. – исходно)	p^* 1 аГнРГ – КОК 2 аГнРГ – диеногест 3 КОК – диеногест
I стадия						
Толщина матки (см)						
аГнРГ	1,5 (1,2;2,0)	p_{1-2}<0,01	1,5 (1,2;2,0)	p_{1-2}=0,03	1,5 (1,2;2,0)	p_{1-2}=0,65
КОК	0 (0;0)	p_{1-3}=0,07	0,8 (0,7;1,0)	p_{1-3}=0,75	1,3 (1,1;1,4)	p_{1-3}=0,67
Диеногест	0,9 (0,8;1,0)	p_{2-3}=0,02	1,2 (1,0;1,3)	p_{2-3}=0,08	1,4 (1,2;1,6)	p_{2-3}=0,71
Различия толщины стенок матки (см)						
аГнРГ	0,5 (0,4;0,6)	p_{1-2}=0,06	0,5 (0,4;0,6)	p_{1-2}=0,19	0,5 (0,4;0,6)	p_{1-2}=0,04
КОК	0 (0;0)	p_{1-3}=0,37	0,1 (0,1;0,2)	$p_{1.}$3=0,87	0,2 (0,1;0,3)	p_{1-3}=0,87
Диеногест	0,3 (0,2;0,3)	p_{2-3}=0,11	0,5 (0,5;0,6)	p_{2-3}=0,22	0,5 (0,5;0,6)	p_{2-3}=0,09
II стадия						
Толщина матки (см)						
аГнРГ	1,2 (0,9;1,2)	p_{1-2}<0,01	1,5 (1,2;1,7)	p_{1-2}=0,02	1,5 (1,2;1,7)	p_{1-2}=0,91
КОК	0 (0, 0)	p_{1-3}<0,01	0,6 (0,6;0,8)	$p_{1.}$3=0,97	1,6 (1,3;1,8)	p_{1-3}=0,08
Диеногест	0 (0, 0)	p_{2-3}=1	1,2 (1,0;1,2)	p_{2-3}=0,05	2,0 (1,9;2,5)	p_{2-3}=0,11
Различия толщины стенок матки (см)						
аГнРГ	0,4 (0,3;0,4)	p_{1-2}=0,04	0,6 (0,4;0,8)	p_{1-2}=0,08	0,6 (0,4;0,8)	p_{1-2}=0,04
КОК	0 (0, 0)	p_{1-3}=0,07	0,2 (0,2;0,3)	p_{1-3}=0,07	0,5 (0,3;0,5)	p_{1-3}=0,05
Диеногест	0 (0, 0)	p_{2-3}=1	0,2 (0,2;0,3)	p_{2-3}=1	0,8 (0,7;1,0)	p_{2-3}=0,07
III стадия						
Толщина матки (см)						
аГнРГ	0,4 (0,4;0,5)	p_{1-2}=0,03	1,4 (1,3;1,5)	p_{1-2}<0,01	2,1 (1,8;2,3)	p_{1-2}=0,02
КОК	0 (0, 0)	p_{1-3}=0,04	0 (0, 0)	p_{1-3}<0,01	1,0 (0,8;1,1)	p_{1-3}<0,01
Диеногест	0 (0;0)	p_{2-3}= 0,92	0 (0;0)	p_{2-3}=1	0 (0;0)	p_{2-3}= 0,07
Различия толщины стенок матки (см)						
аГнРГ	0 (0;0)	p_{1-2}=1	0,3 (0,3;0,5)	p_{1-2}=0,09	0,9 (0,8;1,2)	p_{1-2}=0,09
КОК	0 (0;0)	p_{1-3}=1	0 (0, 0)	p_{1-3}=0,11	0,4 (0,3;0,4)	p_{1-3}=0,04
Диеногест	0 (0;0)	p_{2-3}=1	0 (0;0)	p_{2-3}=1	0 (0;0)	p_{2-3}=0,62

*критерий Манна–Уитни, с учетом поправки Бонферрони уровень значимости равен 0,017.

Таблица 4. Исходы программ ЭКО после завершения лечения аденомиоза

I стадия аденомиоза					
	Группа А аГнРГ (*n*=15)	**Группа В КОК (*n*=18)**	**Группа С диеногест (*n*=17)**	**Группа сравнения (*n*=30)**	***p**** **(критерий Фишера)**
Частота беременности на цикл	5 (33,4%)	5 (27,8%)	6 (35,3%)	10 (33,3%)	p_{1-2}=0,73 p_{1-3}=0,15 p_{1-4}=0,59 p_{2-3}=0,06 p_{2-4}=0,84 p_{3-4}=0,03
II стадия аденомиоза					
	Группа А аГнРГ (*n*=15)	**Группа В КОК (*n*=18)**	**Группа С диеногест (*n*=19)**	**Группа сравнения (*n*=22)**	***p**** **(критерий Фишера)**
Частота беременности на цикл	4 (26,7%)	4 (22,2%)	5 (26,3%)	4 (18,2%)	p_{1-2}=0,77 p_{1-3}=0,98 p_{1-4}=0,55 p_{2-3}=0,77 p_{2-4}=0,76 p_{3-4}=0,54
III стадия аденомиоза					
	Группа А аГнРГ (*n*=8)	**Группа В КОК (*n*=9)**	**Группа С диеногест (*n*=9)**	**Группа сравнения (*n*=18)**	***p**** **(критерий Фишера)**
Частота беременности на цикл	1 (12,5%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1 (5,6%)	p_{1-2}=0,94 p_{1-3}=0,94 p_{1-4}=0,59 p_{2-3}=1,0 p_{2-4}=0,64 p_{3-4}=0,64

* с учетом поправки Бонферрони уровень значимости равен 0,0125.

использовать КОК или диеногест в непрерывном режиме в течение 3 месяцев. Причем, назначение диеногеста продемонстрировало более отчетливый терапевтический эффект и меньшее число осложнений. При аденомиозе III стадии указанные виды лечения, скорее всего, следует использовать не менее 6 месяцев. Терапевтический эффект к концу 3-го месяца лечения при этой стадии аденомиозного процесса был получен лишь при назначении аГнРГ.

На следующем этапе нашего исследования после окончания лечения проведена программа ЭКО, оценена частота наступления беременности.

Оказалось, что частота наступления беременности при аденомиозе I стадии составила в группе А – 5/15 (33,4%); в группе В – 5/18 (27,8%); в группе С – 6/17 (35,3%), что соответствовало показателям пациенток, не проходящих предварительного лечения 10/30 (33,3%) (p>0,05). Таким образом, при аденомиозе I стадии распространения вне зависимости от вида подготовительной терапии (аГнРГ, диеногест, КОК) результаты программ ЭКО практически не различались с группой сравнения.

При аденомиозе II стадии в группе А частота наступления беременности составила 4/15 (26,7%); в группе В – 4/18 (22,2%); в группе С – 5/19 (26,3%) беременностей на попытку лечения, в группе сравнения – 4/22 (18,2%) (p>0,05). Зарегистрировано увеличение частоты наступления беременности у пациенток со II стадией аденомиоза по отношению к группе сравнения. Однако, статистически значимых различий в частоте наступления беременности в зависимости от вида подготовительной терапии зарегистрировано не было.

При аденомиозе III стадии вне зависимости от проведенной подготовительной терапии отмечается тенденция к повышению частоты наступления беременности относительно группы сравнения. Однако, эти результаты остаются низкими и не превышают 11–12%. В группе А беременность наступила у 1/8 (12,5%) женщин, в группе В – у 1/9 (11,1%); в группе С – у 1/6 (11,1%) женщин, в группе сравнения – у 1/17 (5,6%) (p>0,05).

Заключение

Совокупность полученных данных позволяет сделать следующие выводы.

При динамическом ультразвуковом исследовании у больных с I стадией аденомиоза назначение всех трех видов лечения не привело к существенному изменению состояния матки в течение 3 месяцев лечения. Частота наступления беременности на попытку ЭКО при аденомиозе I стадии распространения не зависит от проведенного лечения и его характера. В связи с этим, аденомиоз I стадии распространения не является причиной бесплодия и неудач ЭКО и не требует лечения.

При II стадии аденомиоза предварительное лечение позволяет увеличить частоту наступления беременности на 5–8% по сравнению с контрольной группой. При этом препаратом выбора для предварительного лечения является диеногест, обладающий удовлетворительным терапевтическим эффектом, минимальными побочными эффектами.

При аденомизе III стадии распространения применение предварительного лечения аГнРГ позво-

лило повысить частоту наступления беременности с 5 до 12% на попытку ЭКО, тогда как назначение КОК и диеногеста не привели к значимому терапевтическому эффекту, т.е. состояние матки оставалось практически без изменений. Однако, частота наступления беременности остается низкой и характеризуют III стадию распространения аденомиоза, как тяжелое маточное бесплодие.

Литература/References

1. *Benagiano G., Habiba M., Brosens I.* The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. Fertil. Steril. 2012; 98(3): 572-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.044.
2. *Atabekoğlu C.S., Şükür Y.E., Kalafat E., Özmen B., Berker B., Aytaç R., Sönmezer M.* The association between adenomyosis and recurrent miscarriage. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020; 250: 107-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.006.
3. *Buggio L., Monti E., Gattei U., Dridi D., Vercellini P.* Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. Minerva Ginecol. 2018; 70(3): 295-302. https://dx.doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04163-6.
4. *Tamura H., Kishi H., Kitade M., Asai-Sato M., Tanaka A., Murakami T., Minegishi T., Sugino N.* Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan. Reprod. Med. Biol. 2017; 16(3): 276-82. https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12036.
5. *Liang Z., Yin M., Ma M., Wang Y., Kuang Y.* Effect of pretreatment with a levonorgestrel-releasing intrauterine system on IVF and vitrified-warmed embryo transfer outcomes in women with adenomyosis. Reprod. Biomed. Online. 2019; 39(1): 111-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.03.101.
6. *Benagiano G., Brosens I., Habiba M.* Adenomyosis: a life-cycle approach. Reprod. Biomed. Online. 2015; 30(3): 220-32. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.11.005.
7. *Yen C.F., Huang S.J., Lee C.L., Wang H.S., Liao S.K.* Molecular characteristics of the endometrium in uterine adenomyosis and its biochemical microenvironment. Reprod. Sci. 2017; 24(10): 1346-61. https://dx.doi.org/10.1177/1933719117691141.
8. *Garavaglia E., Audrey S., Annalisa I., Stefano F., Iacopo T., Laura C., Massimo C.* Adenomyosis and its impact on women fertility. Iran. J. Reprod. Med. 2015; 13(6): 327-36.
9. *Корсак В.С.*, ред. Регистр ВРТ РАРЧ. Отчет за 2018 год. Санкт-Петербург; 2020. 55с. [Korsak V.S., ed. Register of ART RARCH. Report for 2018. St. Petersburg, 2020. 55 p. (in Russian).
10. *Wu F., Liu F., Guan Y., Du J., Tan J., Lv H.* et al. A nomogram predicting clinical pregnancy in the first fresh embryo transfer for women undergoing in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments. J. Biomed. Res. 2019; 33(6): 422-9.
11. *Seshadri S., Sunkara S.K.* Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2014; 20(3): 429-38. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmt056.
12. *Moore J., Kennedy S., Prentice A.* Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; (2): CD001019. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001019.
13. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н.* Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2006. 416с. [Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis: A Guide for Physicians. M.: JSC "Publishing house Medicine", 2006. 416 p. (in Russian)].
14. *Younes G., Tulandi T.* Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. Fertil. Steril. 2017; 108(3): 483-90. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.025.
15. *Bourdon M., Santulli P., Oliveira J., Marcellin L., Maignien C., Melka L.* et al. Focal adenomyosis is associated with primary infertility. Fertil. Steril. 2020; 114(6): 1271-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.018.
16. *Mavrelos D., Holland T.K., O'Donovan O., Khalil M., Ploumpidis G., Jurkovic D., Khalaf Y.* The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer. Reprod. Biomed. Online. 2017; 35(5): 549-54. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.026.
17. *Демидов В.Н., Гус А.И., Адамян Л.В., Хачатрян А.К.* Эхография органов малого таза у женщин. Вып. 1. Эндометриоз. Практическое пособие. М.: ИИФ «Скрипто»; 1997. 60с. [Demidov V.N., Gus A.I., Adamyan L.V., Khachatryan A.K. Echography of the pelvic organs in women. Endometriosis: A Practical Guide. M.: "Scripto", 1997. 60 p. (in Russian)].
18. *Campbell S.* Ultrasound evaluation in female infertility: Part 2: The uterus and implantation of the embryo. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2019; 46(4): 697-713. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2019.08.002.

Поступила 26.03.2021
Принята в печать 28.04.2021
Received 26.03.2021
Accepted 28.04.2021

Сведения об авторах:

Аксененко Артем Анатольевич, врач акушер-гинеколог 1-го гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-26-22. E-mail: a_axenenko@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Гус Александр Иосифович, д.м.н., профессор, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: aleksandr_gus@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Мишиева Нона Годовна, д.м.н., в.н.с. 1-го гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-26-22. E-mail: nondoc555@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сенина Дарья Николаевна, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(904)189-30-63. E-mail: Seninadasha1995@gmail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Artem A. Aksenenko, gynecologist of the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russian Federation. E-mail: a_axenenko@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Alexandr I. Gus, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department Ultrasound Diagnostic Imaging, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russian Federation. E-mail: a_gus@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Nona G. Mishieva, PhD, Senior researcher of 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russian Federation. Tel.: +7(495)438-26-22. E-mail: nondoc555@mail.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Daria N. Senina, clinical resident, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russian Federation. Tel.: +7(904)189-30-63. E-mail: Seninadasha1995@gmail.ru. 117997 Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 октября 2021 года состоится

XX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будет проходить Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии "вопрос-ответ" и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2021 года.

Организаторы конгресса:
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Реклама 16+

2021
Москва, 21-23 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XX Российского Конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

©Коллектив авторов, 2021

Ю.В. ТЕЗИКОВ[1], А.Н. СТРИЖАКОВ[2], И.С. ЛИПАТОВ[1],
О.Б. КАЛИНКИНА[1], О.Р. АРАВИНА[1], М.С. АМОСОВ[1]

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКОВ И БЕСПЛОДИЕМ

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. *На основе клинической картины, состояния эндометрия и показателей овариального резерва разработать персонифицированный подход к ведению пациенток с бесплодием и эндометриозом яичников III–IV стадии.*

Материалы и методы. *Анализ эффективности различных подходов к лечению бесплодия проведен у 147 женщин с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) III–IV стадии: I группу составили 49 пациенток, которым проводилось оперативное лечение с последующим ожиданием спонтанной беременности и экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО); II группу – 98 пациенток с персонифицированным подходом к ведению, включающим дооперационную гормональную терапию агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона или диеногестом, оперативное лечение ЭКЯ с последующей выжидательной тактикой в отношении спонтанной беременности на фоне циклического приема дидрогестерона (IIA подгруппа, n=40), или комплексным лечением диеногестом, НПВС, полостной магнитотерапией, центральной цветоритмотерапией, электронейростимуляцией и ожиданием спонтанной беременности и ЭКО (IIB подгруппа, n=43), при критическом овариальном резерве 15 пациенткам IIC подгруппы проводилось ЭКО с донацией ооцитов.*

Результаты. *Периоперационное гормональное лечение статистически значимо обеспечивает сохранность и качество овариального резерва, уменьшает размер ЭКЯ на 42,5%, нормализует рецептивность эндометрия и цитокиновый статус. Дифференцированный подход к ведению инфертильных пациенток с тяжелыми формами ЭКЯ позволил увеличить частоту наступления беременности в 2 раза (ПАП 20,2% [95% ДИ 2,7–34,5]; ОР 2,04 [95% ДИ 1,04–4,01], p<0,001), родов живым плодом – в 2,9 раза (ПАП 23,9% [95% ДИ 7,6–36,7]; ОР 2,96 [95% ДИ 1,24–7,08], p<0,001).*

Заключение. *Результаты проспективного исследования объективизировали рациональность персонифицированного ведения пациенток с ЭКЯ тяжелых стадий по сравнению с пациентками без индивидуального подхода к тактике преодоления бесплодия.*

Ключевые слова: *эндометриоз яичников, эндометриоидные кисты яичников III–IV стадии, бесплодие, персонифицированное лечение, периоперационное гормональное лечение, доказательная медицина.*

Вклад авторов. Стрижаков А.Н., Липатов И.С.: концепция и дизайн исследования; Аравина О.Р., Калинкина О.Б., Амосов М.С.: сбор и обработка материала; Аравина О.Р., Липатов И.С., Амосов М.С.: статистическая обработка данных; Липатов И.С., Тезиков Ю.В.: написание текста, редактирование.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тезиков Ю.В., Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Калинкина О.Б., Аравина О.Р., Амосов М.С. Оптимизация тактики ведения пациенток с эндометриозом яичников и бесплодием. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 122-132
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.122-132

©A group of authors, 2021

YU.V. TEZIKOV[1], A.N. STRIZHAKOV[2], I.S. LIPATOV[1],
O.B. KALINKINA[1], O.R. ARAVINA[1], M.S. AMOSOV[1]

OPTIMIZING MANAGEMENT STRATEGY IN INFERTILE PATIENTS WITH OVARIAN ENDOMETRIOSIS

[1]Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. *To develop a personalized approach to managing infertile patients with stage III–IV ovarian endometriosis based on the clinical picture, the state of the endometrium, and ovarian reserve.*

Materials and methods. *The study included 147 infertile women with stages III–IV ovarian endometriotic cysts (OEC). Group I consisted of 49 patients who underwent surgery followed by the expectation of spontaneous*

pregnancy and IVF. Group II comprised 98 patients with personalized management, including preoperative hormonal therapy with GnRH agonist or dienogest, surgery for OEC followed by the expectation of spontaneous pregnancy against the background of cyclic dydrogesterone administration (IIA subgroup, n=40) or complex treatment with dienogest, NSAID, cavity magneto-therapy, central color rhythm therapy, electrical nerve stimulation and expectation of spontaneous pregnancy and IVF (IIB subgroup, n=43). Patients in the IIC subgroup with a critical ovarian reserve (n=15) underwent IVF with oocyte donation.

Results. *Perioperative hormonal treatment was statistically significantly associated with the preservation and quality of the ovarian reserve, OEC size reduction by 42.5%, and endometrial receptivity and cytokine status normalization. A differentiated approach to the management of infertile patients with severe forms of OEC was associated with a 2-fold increase in the pregnancy rate (ABI 20.2% [95% CI 2.7–34.5], RR 2.04 [95% CI 1.04–4.01], p <0.001) and a 2.9-fold increase in live birth rate (ABI 23.9% [95% CI 7.6–36.7], RR 2.96 [95% CI 1.24–7.08], p <0.001).*

Conclusion. *The study findings objectified the rationality of personalized management of patients with severe OEC compared with patients without an individual approach to infertility treatment.*

Keywords: *ovarian endometriosis, stage III–IV endometriotic ovarian cysts, infertility, personalized treatment, perioperative hormonal treatment, evidence-based medicine.*

Authors' contributions. Strizhakov A.N., Lipatov I.S.: concept and design of the study; Aravina O.R., Kalinkina O.B., Amosov M.S.: data collection and analysis; Aravina O.R., Lipatov I.S., Amosov M.S.: statistical analysis; Lipatov I.S., Tezikov Yu.V.: manuscript preparation and editing.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing. There was no funding for this study.

For citation: Tezikov Yu.V., Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Kalinkina O.B., Aravina O.R., Amosov M.S. Optimizing management strategy in infertile patients with ovarian endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 122-132 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.122-132

Эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ) – одно из распространенных доброкачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста [1]. В рамках преодоления бесплодия ЭКЯ всегда представляли проблему выбора тактики ведения. Частота бесплодия у пациенток с ЭКЯ высока, и, по результатам ряда исследователей, женщины с данной патологией имеют на 24–45% меньшую вероятность живорождения по сравнению с женщинами с неустановленными причинами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (отношение шансов (ОШ) 0,76 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,98), p=0,035) [2, 3].

На сегодняшний день существует несколько взглядов на тактику ведения пациенток с бесплодием и ЭКЯ. Неоднозначность подходов к выбору тактики при лечении бесплодия у женщин с ЭКЯ определяется многими аспектами, среди которых наиболее важными являются сохранность и качество овариального резерва и состояние эндометрия, его готовность к полноценному формированию ранней плаценты и функциональной системы «мать-плацента-плод» [1, 3]. Один из подходов включает оперативное лечение лапароскопическим доступом, особенно в случаях, связанных с болевым синдромом и кистами большого диаметра, с последующим ожиданием наступления спонтанной беременности, а при отсутствии таковой –введением пациенток в циклы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [4]. Однако вопрос о том, снижает ли хирургическое вмешательство на яичниках овариальный резерв и их чувствительность к стимуляции овуляции, все еще остается спорным. В ряде исследований показано, что ЭКЯ не повреждают овариальный резерв и редко ухудшают качество ооцитов [5, 6]. Другие исследования доказывают, что наличие ЭКЯ значимо влияет на метаболизм железа и активность ферментов в фолликулярной жидкости, увеличивает количество свободных радикалов кислорода и приводит к ухудшению качества яйцеклеток [7]. В работах [6, 8] отмечается связь между размерами эндометрием и состоянием овариального резерва, что практически не учитывается при подготовке к операциям на яичниках. При этом бережное удаление ЭКЯ может повысить эффективность программ ВРТ [4, 5]. Однако в других исследованиях подтверждена противоположная точка зрения; авторы обнаружили, что цистэктомия по поводу ЭКЯ может нарушить реакцию яичников на контролируемую гиперстимуляцию яичников в циклах ВРТ и значительно снизить овариальный резерв [9]. В настоящее время при ЭКЯ III–IV стадии оперативное лечение является необходимым этапом для восстановления анатомии органов, после которого в случае сохранения бесплодия рекомендуется решать вопрос о применении ВРТ [8]. В отдельных научных работах представлены убедительные данные о позитивном влиянии на овариальный резерв и рецептивность эндометрия адъювантной гормональной терапии после оперативного вмешательства, направленной на торможение прогрессирования эндометриоидного процесса и профилактику рецидивов [10, 11]. В доступной литературе отсутствует единый алгоритм ведения пациенток с ЭКЯ тяжелых стадий в плане рекомендованного ожидания спонтанной беременности и сроков введения в циклы ВРТ, а также отсутствует широкая доказательная база по методам сохранения овариального резерва и рецепторной чувствительности эутопического эндометрия на этапах подготовки к желанной беременности.

Для объективизации влияния хирургического лечения ЭКЯ на овариальный резерв, совершен-

ствования подходов к овариопротекции и подготовке эндометрия к беременности, разработки программы ведения пациенток с эндометриозом яичников тяжелых стадий и бесплодием нами проведено проспективное исследование.

Цель исследования: на основе клинической картины, состояния эндометрия и показателей овариального резерва разработать персонифицированный подход к ведению пациенток с бесплодием и эндометриозом яичников III–IV стадии.

Материалы и методы

Проспективное исследование включало комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 147 женщин с бесплодием и эндометриозом яичников III–IV стадии. В I группу вошли 49 пациенток, которым для преодоления бесплодия на первом этапе проводилось оперативное лечение по поводу эндометриоза яичников III–IV стадии. Оперативное лечение заключалось в лапароскопическом вылущивании кист яичников с сопутствующей каутеризацией видимых очагов эндометриоза и адгезиолизисом. После 6 месяцев выжидательной тактики в отношении спонтанной беременности пациентки, у которых беременность не наступала, направлялись на лечение бесплодия методами ВРТ, что соответствует действующему клиническому протоколу [1]. II группу составили 98 пациенток с бесплодием вследствие ЭКЯ III–IV стадии. Все пациентки с целью уменьшения предоперационного размера ЭКЯ, выраженности болевого синдрома и максимального сохранения овариального резерва на первом этапе – предоперационной подготовки – получали лечение агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) (бусерелин по 3,75 мг внутримышечно, однократно, каждые 4 недели, начиная в первые пять дней менструального цикла) в течение 3 месяцев или синтетическими прогестагенами (диеногест по 2 мг, ежедневно, перорально) – не менее 4–5 месяцев. До операции аГнРГ получили 43,9% (43/98) пациенток с выраженным болевым синдромом, диеногест – 56,1% (55/98) с умеренно и слабо выраженным болевым синдромом. После проведенного хирургического лечения пациентки II группы были разделены на три подгруппы в зависимости от овариального резерва и рецепторной активности эутопического эндометрия, что определяло персонифицированную тактику ведения. Подгруппу IIA составили 40 пациенток со сниженным овариальным резервом (уровни антимюллерова гормона (АМГ) не ниже 0,5 и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) не более 10 МЕ/мл) и сохранной рецепторной активностью эутопического эндометрия, у которых была выбрана выжидательная тактика в отношении спонтанной беременности. Данным пациенткам в послеоперационном периоде был назначен дидрогестерон в циклическом режиме с целью поддержки II фазы менструально-овариального цикла (в дозе 10 мг 3 раза в день с 11-го по 25-й дни цикла). При наступлении беременности назначение препарата пролонгировалось с целью снижения риска спонтанного выкидыша. При отсутствии беременности в течение 6 месяцев для лечения бесплодия применялись ВРТ. В группу IIB вошли 43 пациентки также с умеренно сниженным овариальным резервом, но нарушенной рецептивностью эндометрия. Пациентки этой группы после проведенного оперативного лечения получали комплексную терапию, включающую назначение диеногеста по 2 мг ежедневно, 3–4 месяца с целью повышения рецепторной чувствительности эндометрия и блокирования прогрессирования эндометриоза; нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – диклофенак 200 мг ежедневно, ректально, до 1 месяца приема с целью коррекции провоспалительного статуса; для улучшения лимфо- и микроциркуляции, проводимости нервных импульсов, купирования болевого синдрома, уменьшения стресса и выраженности психосоматических реакций с 5-го дня после операции ежедневно в количестве 10 процедур назначалось физиотерапевтическое лечение на аппарате «Андрогин» (удостоверение ФСР №2008/02913 от 05.06.2008, РФ), сочетающее полостную магнитотерапию, центральную цветоритмотерапию, коротко-импульсную электроаналгезию (чрескожную электронейростимуляцию) [12]. Пациентки, у которых в течение 6 месяцев после проведенного послеоперационного комплексного лечения отсутствовала спонтанная беременность, направлялись на лечение бесплодия методами ВРТ. Группу IIC составили 15 пациенток с критически сниженным овариальным резервом после проведенного оперативного лечения (АМГ ниже 0,5 нг/мл) и с нормальной/сниженной рецепторной функцией эутопического эндометрия, направленные на лечение бесплодия методом ВРТ с донацией ооцитов. В контрольную, III группу вошли 35 здоровых женщин с интактными яичниками и бесплодием вследствие мужского фактора, получавших лечение методами ВРТ. Стимуляция овуляции в циклах ЭКО проводилась по стандартной методике с помощью длинного протокола стимуляции аГнРГ.

Критерии включения в I и II группы: подтвержденный гистологически диагноз впервые выявленных ЭКЯ, репродуктивный возраст до 35 лет, впервые выполненное оперативное лечение эндометриоза яичников, согласие на участие в исследовании и обработку данных. Критерии исключения из исследования: наличие ожирения и сопутствующей тяжелой соматической патологии, аутоиммунные заболевания, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), хронический эндометрит, тяжелый мужской фактор бесплодия (азооспермия, требующая пункции яичка), а также выявленные при опросе пациенток нарушения назначенной схемы лечения.

Обследование пациенток проводилось на этапе постановки диагноза и уточнения причины бесплодия перед операцией (I группа) или предоперационным гормональным лечением (II группа), на 3-и сутки после хирургического этапа лечения и перед программой ВРТ. У всех женщин собирали анамнез с оценкой жалоб и менструальной функции; при наличии жалоб болевой синдром

оценивали по визуально-аналоговой шкале оценки боли (ВАШ, где 0 – полное отсутствие болевого синдрома, 1–2 балла – слабая боль, 3–5 – умеренная, 6 и более – выраженная [1]). По результатам оперативного вмешательства проводился подсчет индекса фертильности в исследуемых группах [4]. В динамике наблюдения всем пациенткам выполнялось ультразвуковое исследование малого таза с допплерографией (Philips Affinity 70, США) и подсчетом количества антральных фолликулов (КАФ) с учетом рекомендаций С.Г. Хачкузова [13]. У каждой пациентки методами иммуноферментного анализа, хемилюминесцентного иммуноанализа на аппаратуре Architect (Abbott, Англия) до 7-го дня менструального цикла определялись: онкомаркеры – СА-125, НЕ-4 с расчетом индекса риска озлокачествления новообразований яичников (индекс ROMA) [1]; гормоны крови – лютеинизирующий гормон (ЛГ), ФСГ, тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин, АМГ, эстрадиол; во вторую фазу цикла (19–23 дни): прогестерон, цитокины: интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6 в венозной крови, альфа-2-микроглобулин фертильности (гликоделин) в менструальной крови, проводилась пайпель-биопсия эндометрия с целью гистологической и иммуногистохимической оценки его состояния, исключения хронического эндометрита. Экспрессия рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП) в образцах эндометрия (тест-система Biocare, Германия) определялась моноклональными антителами к эстрогенам (клон SP1, IgG изотип) и прогестерону (клон PGR 16, IgG1 изотип). Подсчет клеток, осуществляющих экспрессию РЭ и РП, проводился по Г.А. Франку и соавт. [14]. Анализ отделяемого влагалища и цервикального канала на ИППП и микрофлору проводился методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме «реального времени».

Статистический анализ

Статистическая обработка осуществлялась при помощи программы IBM SPSS Statistics 25 PS, лицензия № 5725-A54. Проверку соответствия нормальному закону осуществляли по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для показателей с распределением, близким к нормальному, вычислялись средняя арифметическая величина (M) и стандартное отклонение (SD), статистическая значимость различий определялась однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA). Равенство дисперсий в сравниваемых группах выполняли по критерию Ливеня. В случае отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий в сравниваемых группах проводили апостериорные сравнения по критерию Тьюки. При отклонении от нормального распределения показателей вычислялась медиана (Me) с межквартильным интервалом [25 квартиль (Q1)–75 квартиль (Q3)], для определения статистических различий применялся ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию *U* Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Критическое значение уровня значимости (p) принимали с учетом метода применяемой статистики $p<0,05$. При использовании поправки Бонферрони для попарного сравнения 4 групп число пар сравнений равно 6, и новый критический уровень соответствовал $p<0,008$; для попарного сравнения 3 групп число пар сравнений равно 3, и новый критический уровень соответствовал $p<0,017$. Для сравнения зависимых групп (до и после лечения) применяли парный критерий Вилкоксона. Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и относительных величинах. Для расчета статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона, в случае четырехпольной таблицы – с поправкой Йейтса. Для исследования взаимосвязей применяли корреляционный анализ Спирмена. Обоснование размера выборки проводили по номограмме Альтмана, с учетом данных предварительного исследования. При заданных параметрах для обеспечения мощности исследования в 80%, считая клинически значимым увеличение частоты родов живым плодом на 30%, достаточная численность групп будет от 34 наблюдений. Эффективность персонифицированного лечения оценивалась показателями размера эффекта терапевтического вмешательства: ЧИЛ – частота исходов лечения с учетом наступления беременности и родов живым плодом; ЧИК – частота исходов лечения в I группе; ОР – относительный риск; ПОП – повышение относительной пользы; ПАП – повышение абсолютной пользы; ЧБНЛ – число больных, которым необходимо проводить лечение, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного пациента. Рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ) [15, 16].

Результаты и обсуждение

Медико-социальная характеристика и интраоперационные данные женщин групп сравнения представлены в таблице 1. На этапе включения в проспективное исследование, которое с учетом продолжительности беременности длилось до 22 месяцев, пациентки групп сравнения не имели различий по возрасту, продолжительности бесплодия и паритету, социальному положению, индексу массы тела (ИМТ), функциональному статусу щитовидной железы и уровням пролактина. Пациентки I и II групп не отличались по клиническим данным, выраженности болевого синдрома, исходным размерам ЭКЯ, толщине эндометрия, концентрации гликоделина, интерлейкинов, характеристикам овариального резерва (КАФ, ФСГ, АМГ, эстрадиолу), уровням онкомаркеров и индексу ROMA. Указанные характеристики имели значимые отличия по сравнению с III группой контроля ($p<0,001$).

После проведенной пайпель-биопсии эндометрия не найдено статистически значимых различий в уровнях экспрессии РП и РЭ железами и стромой эутопического эндометрия пациенток сравниваемых групп с ЭКЯ ($p_{I-II}>0,05$). При сопоставлении уровней экспрессии рецепторов в эндометрии женщин группы контроля отмечена статистически

значимая большая экспрессия РЭ и РП как в строме, так и в железах по сравнению с аналогичными рецепторами в эндометрии пациенток, страдающих ЭКЯ тяжелых стадий и бесплодием ($p<0,001$) (табл. 1).

Согласно интраоперационным данным, во II группе исследования отмечено уменьшение среднего размера ЭКЯ по сравнению с исходными ультразвуковыми данными до начала гормонального лечения – с 7,3 (1,2) см до 4,2 (0,8) см, что статистически значимо отличалось от полученных интраоперационных размеров кист в I группе без дооперационного гормонального лечения (4,2 (0,8) см против 7,3 (1,3) см, p<0,001). Степень тяжести эндометриоза, одно- либо двусторонняя локализация ЭКЯ не имели межгрупповых статистических различий (табл. 1), равно как и расчет индекса фертильности с учетом интраоперационных и анам-

Таблица 1. Исходная медико-социальная характеристика и интраоперационные данные женщин групп сравнения

Медико-социальный параметр	I группа (n=49)	II группа (n=98)	p_{I-II}	III группа (n=35)
Возраст, годы, M (SD)	29,3 (3,1)	30,1 (3,6)	0,18	28,5 (3,5)
Социальный статус, абс. (%):				
работающие домохозяйки	42 (86) 7 (14)	82 (84) 16 (16)	0,94	29 (83) 6 (17)
ИМТ, кг/м², M (SD)	22 (2,1)	21 (2,9)	0,08	22 (1,8)
Клинико-лабораторные данные, абс. (%):				
боль отсутствует/слабая	2 (4,0)*	3 (3,1)*	0,84	35 (100)
болевой синдром умеренный	27 (55,1)*	52 (53,0)*	0,93	0 (0)
болевой синдром выраженный	20 (40,8)*	43 (43,9)*	0,85	0 (0)
диспареуния	11 (22,4)*	20 (20,4)*	0,77	0 (0)
нарушение цикла	14 (28,6)*	30 (30,6)*	0,89	0 (0)
бесплодие I	38 (77,6)	75 (76,5)	0,91	27 (77,1)
бесплодие II	11 (22,4)	23 (23,5)	0,73	8 (22,9)
длительность бесплодия, годы, M (SD)	5,1 (2,4)	4,9 (2,2)	0,65	4,7 (2,3)
Хар-ка овариального резерва, M (SD):				
КАФ	9,8 (1,9)*	9,6 (1,7)*	0,51	16,7 (2,8)
ФСГ, мМЕ/мл	8,7 (1,2)	8,4 (1,1)	0,13	7,2 (0,9)
ЛГ, мМЕ/мл	10,2 (2,1)	10,4 (2,3)	0,61	6,9 (1,4)
ТТГ, мЕд/л	1,8 (0,9)	1,6 (0,4)	0,35	1,7 (0,5)
Пролактин, мМЕ/л	341 (45)	325 (56)	0,08	315 (29)
Эстрадиол, пг/мл	435 (52)*	448 (60)*	0,19	309 (23)
Прогестерон, нмоль/л	21 (7,6)*	23 (8,3)*	0,15	43 (5,9)
АМГ, нг/мл	2,9 (0,5)*	2,8 (0,4)*	0,19	5,2 (0,8)
СА-125, МЕ/мл	46,3 (8,7)*	49,2 (9,3)*	0,07	12,6 (3,9)
HE-4, пмоль/л	43,1 (2,8)	42,7 (3,1)	0,44	40,7 (2,5)
Индекс ROMA, %	5,6 (0,8)	5,4 (0,9)	0,48	4,7 (0,6)
Характеристика эндометрия:				
толщина, мм, M (SD)	9,1 (1,3)*	8,9 (1,2)*	0,35	12,4 (0,8)
гликоделин, нг/мл, M (SD)	19,3 (6,7)*	17,8 (7,7)*	0,24	40,4 (5,9)
Строма, %, Me [Q1–Q3]:				
экспрессия РЭ	66,2 [62–70]*	65,7 [61–69]*	0,67	78,9 [75–83]
экспрессия РП	73,4 [70–77]*	71,3 [68–76]*	0,78	87,5 [84–93]
Железы, %, Me [Q1–Q3]:				
экспрессия РЭ	68,4 [63-73]*75,3	67,9 [62-71]*	0,87	80,8 [77–85]
экспрессия РП	[72–79]*	74,4 [71–78]*	0,77	89,4 [85–94]
Цитокины, пг/мл, Me[Q1–Q3]:				
ИЛ-1β	10,6 [8–13] *	11,3 [9–14]*	0,67	2,3 [1,6–3,1]
ИЛ-6	12,4 [10–15]*	13,1 [10–16]*	0,74	1,7 [1,2–2,3]
Дооперационные данные (УЗИ):				
размер ЭКЯ, см, M SD))	7,2 (1,1)*	7,3 (1,2)*	0,32	0(0)
одностор. процесс, абс. (%)	12 (24,5)*	25 (25,5)*		0(0)
двустор. процесс, абс. (%)	37 (75,5)*	73 (74,5)*	0,94	0(0)
Интраоперационные данные:				
размер ЭКЯ, см, M (SD)	7,3 (1,3)*	4,2 (0,8)*	<0,001	0(0)
одностор. процесс, абс. (%)	13 (26,5)*	22 (22,4)*	0,73	0(0)
двустор. процесс, абс. (%)	36 (73,5)*	76 (77,6)*		0(0)
Степень тяжести эндометриоза яичников, абс. (%):				
III стадия	41 (83,7)*	84 (85,7)*		0(0)
IV стадия	8 (16,3)*	14 (14,3)*	0,94	0(0)
Индекс фертильности (баллы)	6,5 (0,8)	6,9 (0,7)	0,09	0(0)

Примечание. Расчет статистической значимости для показателей с близким к нормальному распределением выполнен однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с апостериорными сравнениями по критерию Тьюки, для номинальных признаков – с применением χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, для показателей с отличной от нормальной формой распределения – по ранговому дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса, межгрупповые сравнения выполнены с применением критерия U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони ($p<0,017$);

* – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p<0,017$).

нестических данных не показал статистически значимых отличий в I и II группах – 6,5 (0,8) балла и 6,9 (0,7) балла (p=0,09). Значения индекса фертильности свидетельствуют о возможности наступления спонтанной беременности у женщин групп сравнения с вероятностью 40% [1, 4].

Данные обследования пациенток I группы и IIA, IIB, IIC подгрупп II группы сравнения после оперативного лечения представлены в таблице 2.

В I группе после проведенного оперативного лечения отмечено статистически значимое повышение уровня ФСГ и снижение содержания эстрадиола по сравнению с исходными параметрами (p=0,04 и p=0,03 соответственно), что обусловлено агрессивным влиянием оперативного вмешательства на яичниках на овариальный резерв (снижение КАФ с 9,8 (1,9) до 5,7 (0,6), p<0,001, и уровня АМГ с 2,9 (0,5) нг/мл до 1,4 (0,2) нг/мл, p<0,001). Внутригрупповая динамика и межгрупповые сравнения показателя КАФ представлены на рисунке 1.

Полученные данные о негативном влиянии на овариальный резерв оперативного лечения ЭКЯ III–IV стадии послужили основой для персонифицированного подхода к ведению пациенток II группы в плане достижения желанной беременности. Пациентки IIC подгруппы с резко сниженным овариальным резервом сразу были направлены на лечение методами ВРТ с применением донации ооцитов. Всего во II группе женщин с критическим овариальным резервом, потребовавшим лечения методом ВРТ с донацией ооцитов, несмотря на проведенное предоперационное гормональное лечение, было 15 из 98 пациенток, что составило 15,3%. Данная частота применения ургентных ВРТ во II группе была сопоставима с I группой, где донация ооцитов была выполнена 8 пациенткам из 49, что составило 16,3% ($p_{I\text{-}IIC}$=0,79). Пациентки IIB подгруппы (43/98 – 43,9%) с умеренно сниженным овариальным резервом и сниженной рецептивностью эндометрия (для РЭ стромы и желез $p_{IIB\text{-}III}$<0,001; для РП стромы и желез $p_{IIB\text{-}III}$<0,001; для толщины эндометрия $p_{IIB\text{-}III}$=0,01) получали комплексное послеоперационное лечение с последующей спонтанной беременностью, при отсутствии которой преодоление бесплодия осуществлялось методом

Рис. 1. КАФ в группах сравнения до начала лечения, после операции и перед ЭКО

*p<0,001, кроме указанной

Таблица 2. Показатели овариального резерва, состояния эндометрия и провоспалительных цитокинов женщин групп сравнения после хирургического лечения

Параметры	I группа (n=49)	II группа (n=98)			p
		IIA группа (n=40)	IIB группа (n=43)	IIC группа (n=15)	
Характеристика овариального резерва, M (SD)					
КАФ	5,7 (0,6)^{yz}	8,1 (1,1)^{xz}	7,9 (0,8)^{xz}	3,1 (0,7)^{xy}	<0,001
ФСГ, мМЕ/мл	9,1 (0,5)	–	–	–	
Эстрадиол, пг/мл	265 (27)	2,1 (0,3)^{xz}	2,2 (0,3)^{xz}	0,31 (0,2)^{xy}	
АМГ, нг/мл	1,4 (0,2)^{yz}	27,9 (4)	29,6 (6)	30,7 (5)	<0,001
СА-125, МЕ/мл	32,4 (5)				0,45
Характеристика эндометрия, M (SD)					
Толщина, мм	8,4 (0,3)	8,9 (0,5)	8,1 (0,3)	7,9 (0,3)	0,56
Гликоделин, нг/мл	22,9 (4,4)^{yz}	34,3 (5,7)^{xz}	10,7 (2,3)^{xz}	5,2 (1,6)^{xy}	<0,001
Строма, % (Me [Q1–Q3])					
Экспрессия РЭ	68,5 [63–71]^{yz}	76,7 [72–83]^{xyz}	56,5 [49–61]^{x}	47,1 [42–54]^{x}	<0,001
Экспрессия РП	72,6 [67–78]^{yz}	82,4 [78–90]^{xyz}	55,3 [51-63]^{x}	52,9 [46-60]^{x}	<0,001
Железы, % (Me [Q1–Q3])					
Экспрессия РЭ	66,3 [62–72]^{yz}	77,6 [73–84]^{xyz}	56,1 [52–61]^{x}	49,2 [42–56]^{x}	<0,001
Экспрессия РП	74,2 [69–79]^{yz}	85,7 [80–91]^{xyz}	52,4 [46–59]^{x}	49,6 [43–56]^{x}	<0,001
Провоспалительные цитокины, Me [Q1–Q3]					
ИЛ-1β, пг/мл	11,7 [9–14]^{yz}	5,1 [3–6]^{x}	5,3 [4–6]^{x}	5,5 [4–7]^{x}	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	13,2 [12-15]^{yz}	5,5 [3-8]^{x}	5,7 [3–8]^{x}	5,2 [4–7]^{x}	<0,001

Примечание. Расчет статистической значимости для показателей с близким к нормальному распределением выполнен однофакторным дисперсионным анализом ANOVA (апостериорные сравнения с применением критерия Тьюки), для показателей с отличной от нормальной формой распределения – дисперсионным анализом Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (критический уровень p<0,008);
^{x} – различия статистически значимы по сравнению с I группой (p<0,001); ^{y} – различия статистически значимы по сравнению с IIB подгруппой (p<0,001); ^{z} – различия статистически значимы по сравнению с IIC подгруппой (p<0,001).

ЭКО. Пациентки IIA подгруппы (40/98 – 40,8%), также с умеренно сниженным овариальным резервом, но с нормальной рецептивностью эндометрия (для РЭ стромы $p_{IIA-III}$=0,86, желез $p_{IIA-III}$=0,92; для РП стромы $p_{IIA-III}$=0,79, желез $p_{IIA-III}$=0,84) были отправлены для достижения спонтанной беременности, при ее отсутствии – направлены на лечение методом ЭКО. Характеристики пациенток I группы и подгрупп II группы перед попыткой ЭКО представлены в таблице 3.

Сопоставляя полученные данные об овариальном резерве при ЭКЯ тяжелых стадий с результатами исследований других авторов [16], становится очевидным, что актуальной и своевременной является постановка вопроса об эффективной овариопротекции. В ряде работ убедительно показано, что бесплодие у больных с ЭКЯ может быть обусловлено измененным фолликулогенезом, сниженным преовуляторным стероидогенезом гранулезных клеток, активацией иммунного ответа против фолликулов [17]. Следовательно, сохранение максимально возможного овариального резерва в ходе лечения бесплодия – залог достижения результата по наступлению и вынашиванию беременности.

Хорошо известно, что эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом проявляет аберрантную экспрессию генов половых стероидов. Усиленная секреция прогестерона после овуляции необходима для снижения регуляции генов, связанных с репликацией ДНК, – механизма, благодаря которому пролиферация эндометрия быстро прекращается в ранней секреторной фазе [18]. Неполная секреция эндометрия и неспособность подавлять гены клеточного цикла, вероятно, являются ключевыми факторами нарушения имплантации, что все чаще признается при эндометриоз-ассоциированном бесплодии [17]. Предполагаемые характеристики окна имплантации включают повышенную регуляцию генов-мишеней прогестерона, которые облегчают прикрепление эмбриона и регулируют местный иммунный ответ. При этом широко известно, что гликоделин – иммуномодулятор, регулируемый прогестероном, понижается во время окна имплантации у пациентов с ЭКЯ [8]. Нарушение секреторной трансформации клеток эндометрия при ЭКЯ дополнительно подтверждается полученными в ходе исследования данными по уровню α-2 микроглобулина фертильности (p<0,001), снижением экспрессии РЭ и РП как в стромальном, так и железистом компоненте эутопического эндометрия у пациенток с тяжелыми формами ЭКЯ по сравнению с группой контроля (p<0,001).

Точный механизм резистентности к прогестерону при эндометриозе остается неясным. Однако доказано, что снижение уровня прогестерона приводит к увеличению местных провоспалительных цитокинов, хемокинов, которые препятствуют биологической беременности, активируют разрушение тканей и менструацию. Противовоспалительные свойства прогестерона в клетках матки хорошо изучены [11, 17]. Несомненно, сами цитокины также играют важную роль в формировании резистентности к прогестерону. Фактор некроза опухоли (ФНОα), ИЛ-6, ИЛ-1ß непосредственно снижают уровни обеих изоформ РП, возможно, через эпигенетические модификации [18]. Полученные данные по

Таблица 3. Показатели овариального резерва, состояния эндометрия и провоспалительных цитокинов женщин групп сравнения перед ЭКО

Параметр	I группа (n=40)	IIA группа (n=35)	IIB группа (n=35)	p
Характеристика овариального резерва, M (SD)				
КАФ	4,6 (0,9)[y]	6,8 (0,6)[xy]	8,2 (0,8)[x]	<0,001
ФСГ, мМЕ/мл	10,7 (0,6)[y]	8,5 (0,5)[xy]	7,1 (0,4)[x]	<0,001
Эстрадиол, пг/мл	169 (35)[y]	310 (17)[xy]	352 (21)[x]	<0,001
АМГ, нг/мл	0,98 (0,4)[y]	1,7 (0,3)[xy]	2,5 (0,4)[x]	<0,001
СА-125, МЕ/мл	26,7 (5)	21,8 (7)	23,4 (6)	0,69
Характеристика эндометрия, M (SD)				
толщина, мм	8,3 (0,4)[y]	9,8 (0,5)[x]	10,5 (0,6)[x]	<0,001
гликоделин, нг/мл	17,9 (3,2)[y]	28,2 (3,6)[x]	32,3 (5,4)[x]	<0,001
Строма, % (Me [Q1–Q3])				
Экспрессия РЭ	47,5 [38–52][y]	75,2 [69–81][x]	77,5 [71–83][x]	<0,001
Экспрессия РП	56,9 [51–67][y]	83,4 [76–88][x]	86,2 [80–92][x]	<0,001
Железы, % (Me [Q1–Q3])				
Экспрессия РЭ	38,6 [33–45][y]	74,3 [68–81][x]	77,8 [73–85][x]	<0,001
Экспрессия РП	31,5 [26–38][y]	82,7 [76–89][x]	86,4 [81–93][x]	<0,001
Провоспалительные цитокины (Me [Q1–Q3])				
ИЛ-1ß, пг/мл	9,2 [8–11][y]	4,0 [3–6][x]	3,1 [2–5][x]	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	11,2 [9–14][y]	4,7 [3–6][xy]	2,1 [1–3][x]	<0,001

Примечание. Расчет статистической значимости для показателей с близким к нормальному распределением выполнен однофакторным дисперсионным анализом ANOVA (апостериорные сравнения с применением критерия Тьюки), для показателей с отличной от нормальной формой распределения – дисперсионным анализом Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (критический уровень p<0,017);
[x] – различия статистически значимы по сравнению с I группой (p<0,001); [y] – различия статистически значимы по сравнению с IIB подгруппой (p<0,001).

содержанию цитокинов в динамике проспективного наблюдения за пациентками I группы и подгрупп II группы с ЭКЯ тяжелых стадий представлены в таблицах 1–3 и на рисунке 2.

Корреляционный анализ между показателями овариального резерва (КАФ, АМГ, ФСГ), рецептивностью эндометрия (толщина, РЭ, РП, гликоделин) и концентрацией ИЛ-1ß, ИЛ-6 показал отрицательную сильную связь в I группе (r от 0,84 до 0,9, при $p<0,001$) и положительную связь средней силы во IIA и IIB подгруппах (r от 0,72 до 0,79, при $p<0,001$), что подтверждает положение о тесной связи иммунологического и гормонального контуров в регуляции состояния репродуктивной системы [19, 20].

Женские репродуктивные органы иннервируются симпатическими, парасимпатическими и сенсорными афферентными нервами. Их распределение и иммунореактивность к различным пептидам указывают на роль в гемодинамике и сокращении гладкой мускулатуры. В матке пациенток с тяжелыми формами ЭКЯ, с выраженной хронической тазовой болью, наблюдается повышенное количество нервных волокон и периваскулярная пролиферация нервных волокон [10]. Кроме того, небольшие нервные волокна были обнаружены в функциональном слое эутопического эндометрия у больных эндометриозом, но не в контроле [8]. Клинические симптомы эндометриоза варьируются от тяжелой дисменореи, диспареунии, дизурии до тяжелой хронической тазовой боли; очевидно, что болезнь серьезно влияет на качество жизни пациентов, их социальную жизнь, сексуальность и психологическое благополучие. Это послужило патогенетическим обоснованием применения персонифицированного подхода к ведению пациенток с эндометриозом яичников III–IV стадии и бесплодием.

При сравнении параметров, влияющих на результат лечения бесплодия в исследуемых группах, нами выявлены следующие закономерности. При оценке овариального резерва в I группе выявлены статистически значимые отличия на каждом этапе обследования при оценке КАФ и АМГ, что подтверждает альтерацию овариального резерва вследствие операционной травмы. При этом в IIA и IIB подгруппах нами не выявлено значимых отличий по уровню КАФ и АМГ после операции, по сравнению с исходными уровнями (для IIA подгруппы – 8,1 (1,3) против 9,6 (1,7), $p=0,08$, и 2,1 (0,3) нг/мл против 2,8 (0,4) нг/мл, $p=0,13$; для IIB – 7,9 (0,8) против 9,6 (1,7), $p=0,06$, и 2,2 (0,3) нг/мл против 2,8 (0,4) нг/мл, $p=0,11$, соответственно), что объясняется овариопротективным действием назначенного предоперационного гормонального лечения аГнРГ или диеногестом. Помимо этого, уровень КАФ в подгруппе IIB, в отличие от IIA подгруппы, в результате комплексного лечения перед ЭКО был стабильным в сравнении с послеоперационными данными (8,2 (0,8) и 7,9 (0,8), $p=0,87$), а уровень АМГ даже выше (2,5 (0,4) нг/мл и 2,2 (0,3) нг/мл, $p=0,06$), что, несомненно, связано с количественной и качественной сохранностью овариального резерва, противовоспалительным эффектом, повышением чувствительности к прогестерону, блокированием прогрессирования

Рис. 2. Концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 в группах сравнения до начала лечения, после операции и перед ЭКО

*$p<0,001$, кроме указанной

Таблица 4. Параметры протоколов и исходы ЭКО у женщин групп сравнения (M (SD))

Изучаемый показатель	I группа (n=40)	IIA группа (n=35)	IIB группа (n=35)	III группа (n=35)	p
Кол-во дней стимуляции	17 (0,5)^{x}	16 (0,4)^{xy}	15 (0,6)^{y}	14 (0,9)	0,03
Кол-во пунктированных фолликулов (на 1 женщину)	4,0 (0,6)^{x}	6,0 (0,4)^{xyz}	7,8 (0,3)^{xy}	12,1 (1,3)	<0,001
Кол-во полученных ооцитов (на 1 женщину)	3,3 (0,4)^{x}	5,0 (1,2)^{xy}	6,4 (0,7)^{xy}	10,2 (0,7)	<0,001
М2 ооциты (на 1 женщину)	2,7 (0,3)^{x}	4,0 (1,1)^{xyz}	6,2 (0,4)^{xy}	10,0 (0,2)	<0,001
Кол-во полученных эмбрионов (на 1 женщину)	2 (0,2)^{x}	4 (0,8)^{xy}	5 (0,2)^{xy}	8 (1,1)	<0,001
Общая доза ФСГ на стимуляцию (МЕ)	2137 (135)^{x}	1775 (146)^{xy}	1559 (128)^{y}	1450 (105)	<0,001
Частота наступивших беременностей, абс. (%)	7 (17,5)^{x}	8 (22,9)^{xz}	12 (34,3)^{xy}	20 (57,1)	<0,001
Роды живым плодом, абс. ч. (%)	4 (10)^{x}	7 (20)^{xyz}	10 (28,6)^{xy}	18 (51,4)	<0,001

Примечание. Расчет статистической значимости для количественных показателей выполнен однофакторным дисперсионным анализом ANOVA с последующими межгрупповыми сравнениями с применением критерия Тьюки, для номинальных признаков – с помощью критерия χ^2 Пирсона;
^{x} – различия статистически значимы по сравнению с III группой ($p<0,05$); ^{y} – различия статистически значимы по сравнению с I группой ($p<0,05$); ^{z} – различия статистически значимы по сравнению с IIB подгруппой ($p<0,05$).

Таблица 5. Показатели размера эффекта лечебного вмешательства в отношении наступления беременности и родов живым плодом при персонифицированном подходе к лечению бесплодия при ЭКЯ III–IV стадии

Группы сравнения	Показатели размера эффекта							
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	ОР 95% ДИ	ПОП, % 95% ДИ	ПАП, % 95% ДИ	ЧБНЛ 95% ДИ	χ^2	p
Оценка эффекта в отношении наступления беременности								
II и I	39,8	19,5	2,04 [1,04–4,01]	103,8 [3,6–300,8]	20,2 [2,7–34,5]	5 [3–37]	4,2	0,04
Оценка эффекта в отношении родов живым плодом								
II и I	36,1	12,2	2,96 [1,24–7,08]	196,4 [24,1–608]	23,9 [7,6–36,7]	4 [3–13]	6,6	0,01

эндометриоза, улучшением лимфо- и микроциркуляции, проводимости нервных импульсов, антиноцицептивным, антистрессовым механизмами комплексного лечения с применением нестероидных противовоспалительных средств, диеногеста, полостной магнитотерапии, центральной цветоритмотерапии, чрескожной электронейростимуляции.

При оценке толщины эндометрия выявлены значимые отличия, как при межгрупповых сравнениях, так и внутри исследуемых групп. Толщина эндометрия после оперативного лечения не различалась в подгруппе IIB и IIC (p=0,06) и была статистически ниже толщины эндометрия в подгруппе IIA (p=0,01), что подтверждается эффективной дооперационной гормональной коррекцией экспрессии рецепторов эндометрия в этой подгруппе. При этом толщина эндометрия статистически значимо выросла в IIA и IIB подгруппах перед ЭКО (p=0,01 и p<0,001, соответственно), что обусловлено поддержкой дидрогестерона второй фазы менструально-овариального цикла у женщин IIA подгруппы и влиянием на эндометрий диеногеста у женщин IIB подгруппы.

На фоне этапного персонифицированного лечения (дооперационная гормональная терапия, послеоперационное гормональное лечение во IIA подгруппе и комплексное лечение во IIB подгруппе) уровень провоспалительных цитокинов статистически значимо снижался у пациенток II группы и сохранился стабильно низким перед проведением ЭКО (рис. 1).

Параметры протоколов и исходы ЭКО в группах представлены в таблице 4.

Частота спонтанных беременностей у женщин I группы после хирургического этапа в течение 6 месяцев составила лишь 2% (1/49), что можно объяснить негативным влиянием операционной травмы на овариальный резерв и недостаточной рецептивностью эндометрия. По результатам послеоперационной оценки овариального резерва у 8 (8/49 – 16,3%) пациенток применены ВРТ с донацией ооцитов с благоприятным перинатальным исходом (роды живым плодом). Из 40 женщин, вступивших в программу ЭКО, беременность имела место у 7 (17,5%) пациенток, из них у 3 (3/7 – 42,9%) произошел спонтанный выкидыш, у 4 (4/40 – 10%) – беременность закончилась рождением живого ребенка. В целом, в I группе частота наступления беременности составила 32,7% (16/49), за исключением ЭКО с применением донации ооцитов – 19,5% (8/41), роды живым плодом произошли у 26,5% (13/49), без ЭКО с донацией ооцитов – у 12,5% (5/41) женщин.

Во IIA подгруппе (n=40) после дооперационной гормональной терапии, хирургического лечения ЭКЯ, на фоне циклического применения дидрогестерона в течение 6 месяцев спонтанная беременность наступила у 12,5% (5/40) женщин. В программу ЭКО вступило 35 женщин, из которых беременность имела место у 8 (22,9%), из них выкидыш – у 1 (1/8 – 12,5%) пациентки, роды живым плодом – у 7 (7/35 – 20%) пациенток. Всего беременности во IIA подгруппе наступили у 32,5% (13/40) женщин, роды живым плодом произошли у 30% (12/40) пациенток.

Во IIB подгруппе (n=43) после дооперационного гормонального лечения, хирургического и комплексного этапов спонтанная беременность в течение 6-8 месяцев наступила у 18,6% (8/43) женщин. В программу ВРТ вступило 35 женщин: беременность имела место у 12 (12/35 – 34,3%) пациенток, из них выкидыш произошел у 2 (2/12 – 16,7%), роды живым плодом произошли у 10 (10/35 – 28,6%). Всего беременности во IIB подгруппе наступили у 46,5% (20/43) женщин, роды живым плодом состоялись у 41,9% (18/43) пациенток.

Во IIC подгруппе всем 15 пациенткам с критическим овариальным резервом проведено ЭКО с донацией ооцитов с благоприятным перинатальным исходом.

В общей сложности во II группе частота наступления беременности составила 48,9% (48/98), за исключением ЭКО с применением донации ооцитов – 39,8% (33/83), роды живым плодом произошли у 45,9% (45/98), без ЭКО с применением донации ооцитов – у 36,1% (30/83) женщин.

В III контрольной группе из 35 женщин (показание к ВРТ – мужской фактор) частота наступления беременности составила 57,1% (20/35), роды живым плодом наблюдались у 51,4% (18/35) пациенток.

Следовательно, эффективность лечения бесплодия у пациенток с тяжелыми формами ЭКЯ II группы с дифференцированным персонифицированным ведением была выше, по сравнению с I группой пациенток без индивидуального подхода к тактике преодоления бесплодия. Так, частота наступления беременности во II группе была в 1,5

раза выше (за исключением женщин с донацией ооцитов – в 2 раза), родов живым плодом – в 1,7 раза выше (за исключением женщин с донацией ооцитов – в 2,9 раза).

Для расчета эффекта лечебного вмешательства учитывались исходы лечения бесплодия у пациенток II и I групп сравнения с ЭКЯ III–IV стадии, за исключением женщин, сразу направленных на ЭКО с донацией ооцитов в связи с критическим уровнем овариального резерва: количество пациенток с подтвержденной беременностью составило 33 и 8, беременность не наступила у 50 и 33, роды живым плодом произошли у 30 и 5, живорождение отсутствовало у 53 и 36, всего пациенток в группах составило 83 и 41 – соответственно указанным группам.

Ключевые показатели эффекта лечебного вмешательства во II группе с дифференцированным подходом к ведению пациенток с ЭКЯ III–IV стадии по сравнению с I группой без персонализированного подхода к ведению пациенток с данной патологией представлены в таблице 5.

Показатель ЧБНЛ свидетельствует о том, что при дифференцированном подходе к ведению пациенток с тяжелыми формами ЭКЯ, по сравнению с отсутствием персонализированного подхода, наступление беременности результативнее у каждой 5 женщины, а достижение рождения живого ребенка результативнее у каждой 4-й женщины. Показатель ОР, свидетельствующий об отношении частот беременности в каждой группе, показывает, что при персонифицированном подходе беременность наступает в 2,04 раза чаще и роды живым плодом наступают в 2,96 раза чаще, чем при отсутствии дифференцированного ведения пациенток с ЭКЯ тяжелых стадий. Абсолютная польза проведенного лечения – частота беременности на 20,2% и родов живым плодом на 23,9% – выше во II группе; следовательно, шанс родить живого ребенка у пациенток II группы выше, чем в I. Исходя из полученных показателей размера эффекта лечебного вмешательства, можно констатировать значимый эффект от персонифицированных лечебных мероприятий во II группе.

Обсуждаемые по результатам метаанализов и отдельных исследований различные подходы к тактике лечения бесплодия при ЭКЯ объективны, так как данная группа пациенток гетерогенна; при этом результативность преодоления бесплодия зависит от ряда индивидуальных факторов: возраста, клинического течения заболевания, размера ЭКЯ, одно- или двусторонности поражения яичников, количественных и качественных характеристик овариального резерва, состояния рецептивности эндометрия, сопутствующей коморбидной патологии, наличия оперативных вмешательств на яичнике в анамнезе, частоты рецидивов и др. [1, 3]. В настоящее время существуют различные направления в лечении бесплодия при эндометриозе яичников: хирургический или гормональный методы с последующим ожиданием спонтанной беременности, хирургический метод с адъювантным гормональным лечением или гормональной поддержкой цикла и последующим ожиданием спонтанной беременности, стартовые/ургентные ВРТ, индивидуальный подбор различных протоколов ЭКО, применение протоколов стимуляции овуляции с криоконсервацией эмбрионов, другие варианты ВРТ. ЭКЯ и особенно эндометриоз яичников III–IV стадии – сложная терапевтическая проблема, как в отношении прогрессирования заболевания, противорецидивного лечения, так и в плане преодоления бесплодия [4, 6, 8, 10, 11]. Отсутствие определенного алгоритма ведения пациенток с нереализованной репродуктивной функцией и ЭКЯ тяжелых стадий обусловлено как индивидуальными факторами риска, так и оптимальностью применения хирургических и репродуктивных подходов.

Заключение

Предлагаемый дифференцированный подход к ведению пациенток с ЭКЯ III–IV стадии обуславливает персонификацию тактики в зависимости от клинического течения заболевания, овариального резерва, состояния эндометрия.

Результаты проспективного исследования, в ходе которого проведен сравнительный анализ эффективности преодоления бесплодия у женщин с ЭКЯ III–IV стадии различными подходами, показали более высокую частоту наступления беременности (в 2 раза) и родов живым плодом (в 2,9 раза) при дифференцированным персонифицированным ведении пациенток по разработанному алгоритму, по сравнению с пациентками без индивидуального подхода к тактике преодоления бесплодия. Полученные данные объективизируют рациональность тактики ведения пациенток с тяжелыми формами эндометриоза яичников и инфертильностью, оптимизируют возможность реализации репродуктивной функции у данного контингента женщин.

Литература/References

1. *Адамян Л.В.*, ред. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2016. 66с. [Adamyan, L.V., ed. Endometriosis: Diagnostics, treatment and rehabilitation, clinical recommendations about maintaining patients. Moscow; 2016. 66 p. (in Russian)].
2. *Hong S.B., Lee N.R., Kim S.K., Kim H., Jee B.C., Suh C.S.* et al. In vitro fertilization outcomes in women with surgery induced diminished ovarian reserve after endometrioma operation: Comparison with diminished ovarian reserve without ovarian surgery. Obstet. Gynecol. Sci. 2017; 60(1): 63-8. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2017.60.1.63.
3. *Чернуха Г.Е., Марченко Л.А., Гусев Д.В.* Поиск оптимальных решений и пересмотр тактики ведения пациенток с эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 12-20. [Chernykha G.E., Marchenko L.A., Gusev D.V. Searching for optimal decisioms and revising management tactics for patients with endometriosis. Obstetrics and Gynecology. 2020; 8: 12-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.12-20.
4. *Andrew S., Cook G., Adamson D.* The role of the endometriosis fertility index (EFI) and endometriosis scoring systems in predicting infertility outcomes. Curr. Obstet. Gynecol. Rep. 2013; 2: 186-94. https://dx.doi.org/10.1007/s13669-013-0051-x.
5. *De Ziegler D., Pirtea P., Carbonnel M., Poulain M., Cicinelli E., Bulletti C.* et al. Assisted reproduction in endometriosis. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2019; 33(1): 47-59. https://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.001.

6. *Tanbo T., Fedorcsak P.* Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017; 96(6): 659-67. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13082.
7. *Coccia M.E., Rizzello F., Capezzuoli T., Evangelisti P., Cozzi C., Petraglia F.* Bilateral endometrioma excision: surgery-related damage to ovarian reserve. Reprod. Sci. 2019; 26(4): 543-50. https://dx.doi.org/10.1177/1933719118777640.
8. *Safdarian L., Ghalandarpoor Attar S.N., Aleyasin A., Aghahosseini M., Sarfjoo F.S., Hosseinimousa S.* Investigation of anti-mullerian hormone (AMH) level and ovarian response in infertile women with endometriosis in IVF cycles. Int. J. Reprod. Biomed. 2018; 16(11): 719-22.
9. *Khan K.N., Fujishita A., Kitajima M., Hiraki K., Nakashima M., Masuzaki H.* Occult microscopic endometriosis: undetectable by laparoscopy in normal peritoneum. Hum. Reprod. 2014; 29(3): 462-72. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det438.
10. *Murji A., Biberoğlu K., Leng J., Mueller M.D., Römer T., Vignali M.* et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. Curr. Med. Res. Opin. 2020; 36(5): 895-907. https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2020.1744120.
11. *Nguyen T.T., Hachisuga T., Urabe R., Ueda T., Kurita T., Kagami S.* Immunohistochemical analysis of the effect of dienogest on ovarian endometriotic cysts. J UOEH. 2016; 38(4): 271-8. https://dx.doi.org/10.7888/juoeh.38.271.
12. *Арсланян К.Н., Маланова Т.Б., Стругацкий В.М.* Физиотерапия в практике акушера-гинеколога: клинические аспекты и рецептура. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 248с. [Arslanyan K.N., Malanova T.B., Strugazkiy V.M. Physiotherapy in the practice of an obstetrician-gynecologist: clinical aspects and formulation. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 248 p. (in Russian)].
13. *Хачкузов С.Г.* УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2016. 672с. [Khachkuzov S.G. Ultrasoundingynecology. Symptomatology. Diagnostic difficulties. Manual for doctors. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2016. 672p. (in Russian)].
14. *Kumar G.L., Rudbeck L.*, ред. Иммуногистохимические методы. Руководство. Пер. с англ. Франк Г.А., Мальков П.Г., ред. М.; 2011. 223с. [Kumar G.L., Rudbeck L., eds. Immunohistochemical staining methods. Education guide. 5th ed. Carpenteria, CA: Dako North America; 2009.]
15. *Котельников Г.П., Шпигель А.С.* Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 239с. [Kotelnikov G.P., Shpigel A.S. Evidence-based medicine. Evidence-based medical practice: monograph. 2nd ed. Moscow: GEOTAR Media; 2012. 239 p. (in Russian)].
16. *Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В., Овчинникова М.А.* Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14(4): 63-8. [Lipatov I.S. Tezikov Yu.V. Santalova G.V. Ovchinnikova M.A. Prevention of recurrent herpes infection in pregnant women and intrauterine infection of the fetus with the herpes simplex virus. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2014; 14(4): 63-8. (in Russian)].
17. *Пшеничнюк Е.Ю., Асатурова А.В., Адамян Л.В., Зайцев Н.В.* Иммуногистохимические предикторы рецидивирования эндометриоидных кист яичников после лапароскопического оперативного лечения. Архив патологии. 2018; 80(4): 14-20. [Pshenichnyuk E.Yu., Asaturova A.V., Adamyan L.V., Zaitsev N.V. Immunohistochemical predictors of recurrence of endometrioid ovarian cysts after laparoscopic surgical treatment. Pathology Archive. 2018; 80 (4): 14-20. (in Russian)].
18. *Tamura H., Yoshida H., Kikuchi H., Josaki M., Mihara Y., Shirafuta Y.* et al. The clinical outcome of dienogest treatment followed by in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with endometriosis. J. Ovarian Res. 2019; 12(1): 123. https://dx.doi.org/10.1186/s13048-019-0597-y.
19. *Máté G., Bernstein L.R., Török A.L.* Endometriosis is a cause of infertility. Does reactive oxygen damage to gametes and embryos play a key role in the pathogenesis of infertility caused by endometriosis? Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018; 9: 725. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00725.
20. *Zhou W.J., Yang H.L., Shao J., Mei J., Chang K.K., Zhu R.* et al. Anti-inflammatory cytokines in endometriosis. Cell. Mol. Life Sci. 2019; 76(11): 2111-32. https://dx.doi.org/10.1007/s00018-019-03056-x.

Поступила 15.12.2020
Принята в печать 25.12.2020
Received 15.12.2020
Accepted 25.12.2020

Сведения об авторах:
Тезиков Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: yra.75@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8946-501X. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Стрижаков Александр Николаевич, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Липатов Игорь Станиславович, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7277-7431. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Калинкина Ольга Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: maiorof@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1828-3008. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Аравина Оксана Романовна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: dr.aravina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2107-1508. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Амосов Михаил Сергеевич, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. E-mail: og1samsmu @mail.ru. ORCID: 0000-0002-2107-1508. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Authors' information:
Yurii V. Tezikov, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: yra.75@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8946-501X. 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia.
Alexander N. Strizhakov, Academician of the RAS, Merited Doctor of the RF, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Igor S. Lipatov, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7277-7431. 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia.
Olga B. Kalinkina, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: maiorof@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1828-3008. 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia.
Oxana R. Aravina, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: dr.aravina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2107-1508. 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia.
Mikhail S. Amosov, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: og1samsmu @mail.ru. ORCID: 0000-0002-2107-1508. 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia.

©Коллектив авторов, 2021

Л.К. КЕБУРИЯ, В.Ю. СМОЛЬНИКОВА, Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ, В.В. МУРАВЬЕВА, Д.Ю. ТРОФИМОВ, Е.С. ШУБИНА, Т.О. КОЧЕТКОВА

МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ МАТКИ И НЕУДАЧИ ИМПЛАНТАЦИИ. ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель. *Оценить влияние микробиоты полости матки на успешность имплантации эмбриона при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.*

Материалы и методы. *В исследовании принимали участие 130 женщин с бесплодием. Пациентки были разделены на 3 группы: I группа – женщины с первой попыткой ЭКО (n=39); II группа – пациентки с повторными неудачами имплантации с переносом эмбриона в цикле овариальной стимуляции (n=27); III группа – с повторными неудачами имплантации с переносом эмбриона в криоцикле (n=64). Всем пациенткам проводили микробиологическое исследование дистальной части эмбриокатетера, извлеченного из полости матки после переноса эмбриона, а также отделяемого цервикального канала. Также были отобраны 30 образцов из полости матки для проведения исследования методом высокопроизводительного секвенирования.*

Результаты. *В ходе исследования обнаружено, что полость матки не является свободной от микроорганизмов. Обнаружено 44 вида микроорганизмов: 26 видов условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и 18 видов комменсалов (14 видов лактобацилл и 4 вида бифидобактерий). Высеваемость облигатно-анаэробных микроорганизмов и Gardnerella vaginalis была статистически значимо выше в I группе по сравнению с III группой (строгие анаэробы – 15,4 и 1,6%; G. vaginalis – 12,8 и 1,6% соответственно) ($p<0,05$), однако, этот факт не сказался негативным образом на частоте наступления беременности и в I группе был максимальным – 51,3%, а у женщин с повторными неудачами имплантации составил 29,6 и 35,9% соответственно.*

Заключение. *Присутствие в полости матки и в цервикальном канале УПМ в низких и умеренных титрах (10^3–10^5 КОЕ/мл) не повлияло на частоту наступления беременности у обследуемых женщин. У 87,9% пациенток микрофлора полости матки и цервикального канала отличались по качественному составу, что не исключает возможность формирования в полости матки самостоятельной микробиоты. Микробиота полости матки характеризуется меньшим видовым разнообразием по сравнению с микробиотой цервикального канала.*

Ключевые слова: *бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, микробиота полости матки, метагеномное секвенирование, имплантация эмбриона.*

Вклад авторов. Кебурия Л.К., Смольникова В.Ю., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Трофимов Д.Ю., Шубина Е.С., Кочеткова Т.О.: разработка дизайна исследования, сбор материала, анализ, интерпретация, обработка данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, грант № 19-315-90015, договор № 19-315-90015/19 от 22.08.2019 «Исследование влияния микробиоты полости матки на результаты вспомогательных репродуктивных технологий».

Для цитирования: Кебурия Л.К., Смольникова В.Ю., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Трофимов Д.Ю., Шубина Е.С., Кочеткова Т.О. Микробиота полости матки и неудачи имплантации. Есть ли связь? Акушерство и гинекология. 2021; 7: 133-43
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.133-143

©A group of authors, 2021

L.K. KEBURIYA, V.YU. SMOL'NIKOVA, T.V. PRIPUTNEVICH, V.V. MURAV'EVA, D.YU. TROFIMOV, E.S. SHUBINA, T.O. KOCHETKOVA

UTERINE MICROBIOTA AND IMPLANTATION FAILURE: IS THERE A LINK?

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. *To investigate the impact of uterine microbiota on the success of embryo implantation in assisted reproductive technologies.*

Materials and methods. *The study included 130 infertile women, who were divided into three groups. Group I (n=39) included women with the first IVF attempt. Group II (n=27) comprised patients with recurrent implantation failure following embryo transfer in the ovarian stimulation cycle. Group III (n=64) included*

patients with recurrent implantation failure following embryo transfer in a cryocycle. All patients underwent microbiological examination of the cervical canal discharge and samples obtained from embryo transfer catheter tips after an embryo transfer into the uterine cavity. Also, 30 samples were taken from the uterine cavity for high-throughput sequencing studies.

Results. *The study findings suggest that the uterine cavity is not sterile. Forty-four types of microorganisms were identified, including 26 types of opportunistic microorganisms (OpM) and 18 types of commensals (14 types of lactobacilli and four types of bifidobacteria). Obligate anaerobic microorganisms and Gardnerella vaginalis culture positivity rates were statistically significantly higher in group I compared with group III (strict anaerobes15.4 and 1.6%; G. vaginalis 12.8 and 1.6%, respectively) ($p<0.05$). However, this fact did not negatively affect the pregnancy rate, which was highest in group I (51.3%). Among women with recurrent implantation failure, it was 29.6 and 35.9%, respectively.*

Conclusion. *The presence of low and moderate titers (10^3–10^5 CFU/ml) of OpM in the uterine cavity and cervical canal did not affect pregnancy rates in the study cohort. In 87.9% of patients, the microflora of the uterine cavity and cervical canal had different compositions. This observation suggests the possibility of the formation of an independent uterine microbiota. The uterine microbiota is characterized by less species diversity compared to the microbiota of the cervical canal.*

Keywords: *infertility, assisted reproductive technologies, uterine cavity microbiota, metagenomic sequencing, embryo implantation.*

Authors' contributions. Keburiya L.K., Smol'nikova V.Yu., Priputnevich T.V., Murav'eva V.V., Trofimov D.Yu., Shubina E.S., Kochetkova T.O.: conception and design of the study, data collection and analysis, review of the relevant literature, statistical analysis, manuscript preparation, and editing.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing. This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 19-315-90015, contract No. 19-315-90015/19 dated 08.22.2019 „Investigation of the impact of the uterine microbiota on assisted reproductive technology results."

For citation: Keburiya L.K., Smol'nikova V.Yu., Priputnevich T.V., Murav'eva V.V., Trofimov D.Yu., Shubina E.S., Kochetkova T.O. Uterine microbiota and implantation failure: is there a link? Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 133-143 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.133-143

В настоящее время проблема бесплодия является одной из самых актуальных и приоритетных в медицине развитых стран, учитывая неблагоприятные демографические показатели народонаселения. По данным отчета Российской ассоциации репродукции человека за 2017 г., в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида частота наступления беременности из расчета на перенос эмбриона в полость матки составила 38,4% и не имеет выраженной тенденции к росту [1].

Одной из причин неэффективности ЭКО являются неудачи имплантации, которые могут возникнуть:

- при нарушении рецептивности эндометрия, которое обусловлено различными гинекологическими заболеваниями (эндометриоз, полипы эндометрия, последствия перенесенных воспалительных заболеваний, нарушения гормональной регуляции) [2–4];
- наличии хромосомных аномалий у эмбриона [5, 6];
- утолщении *zona pellucida*, затрудняющей высвобождение эмбриона и его прикрепление к эндометрию, что чаще встречается у женщин старшего репродуктивного возраста [7, 8].

Предметом исследований последних лет является изучение микробиоты матки и ее влияния на успешность имплантации.

Микробиота – это совокупность микроорганизмов, представленных в отдельном биотопе человека, находящихся в симбиозе с организмом хозяина. Несмотря на то, что эти симбиотические отношения сложились эволюционно, наше понимание физиологической и патофизиологической роли микробиоты в большей степени остается недостаточным [9–15].

До настоящего времени остается неясным, оказывают ли выявленные в эндометрии условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) негативное влияние на имплантацию; какой состав микробиоты полости матки считается нормой, а какой ассоциируется с дисбиозом, оказывающим неблагоприятное воздействие на имплантацию, и где грань между нормой и патологией в количественном и качественном соотношении.

В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка влияния микробиоты полости матки на успешность имплантации эмбриона у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы

В исследование включено 130 пациенток репродуктивного возраста, которые обратились в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с жалобами на бесплодие.

Критерии включения в исследование: возраст от 23 до 37 лет, регулярный менструальный цикл, отсутствие патологии эндометрия по данным ультразвукового исследования, перенос эмбрионов (ПЭ) хорошего качества.

Критерии исключения: наличие у пациенток интерстициальной и/или субсерозной миомы матки более

4 см, деформирующей полость матки, наружный генитальный эндометриоз (III–IV стадия), внутриматочная патология (внутриматочная перегородка, полип эндометрия, хронический эндометрит), тяжелые формы патозооспермии у супруга (3–4 степень).

Пациентки были разделены на три группы: I группу составили пациентки с первой попыткой ЭКО (n=39); II группу – женщины с повторными неудачами имплантации и ПЭ в цикле овариальной стимуляции (n=27); III группу – пациентки с повторными неудачами имплантации с ПЭ в криоцикле (n=64).

Всем женщинам перед ПЭ в полость матки проведено микробиологическое исследование микробиоты цервикального канала. Для исключения контаминации цервикального канала микрофлорой влагалища влагалищную часть шейки матки обрабатывали стерильным ватным тампоном. Взятие материала из цервикального канала осуществляли с помощью дакронового бактериологического тампона в пробирки с транспортной средой Эймса (Medical Wire, Англия). Состав микробиоты исследовали методом культуромики – с использованием расширенного набора селективных и неселективных питательных сред. Отделяемое цервикального канала засевали на селективные и неселективные агаризованные плотные питательные среды. После ПЭ в полость матки дистальный фрагмент эмбриокатетера срезали стерильными ножницами и помещали в пробирку со средой накопления (1 мл), используемой для гемокультур (Oxoid, Великобритания). После 48 часов культивирования в анаэробном боксе (Jouan, Франция) в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (N_2 – 80%; CO_2 – 10%; H_2 – 10%) состав микробиоты исследовали методом культуромики. Для выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали колумбийский агар (Oxoid, Великобритания), маннит-солевой агар (Himedia, Индия), среду для выявления и дифференциации *Streptococcus agalactiae* (CHROMagar, Франция), энтерококковый агар и агар Эндо-ГРМ (ФГУН «ГНЦПМ и Б», Оболенск, Россия), декстрозный агар Сабуро (Oxoid, Великобритания). Лактобациллы культивировали на среде Лактобакагар (ФГУН «ГНЦПМ и Б», Оболенск, Россия), строгие анаэробы – на агаре для бифидобактерий (Himedia, Индия), прередуцированном агаре Шедлера с необходимыми добавками, основном агаре для анаэробов и перфрингенс агаре (Oxoid, Великобритания).

Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) с помощью масс-спектрометра AutoFlex III с программным обеспечением Maldi BioTyper (Bruker Daltonics, Германия) версии 3.0.

Всем женщинам проводили селективный перенос 1 качественного эмбриона. Пациенткам I и II групп проводили стимуляцию суперовуляции со 2–3-го дня менструального цикла по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона. В качестве триггера овуляции использовался хорионический гонадотропин человека в стандартной дозе 10000 МЕ.

ПЭ в криоцикле осуществляли без заместительной гормональной терапии, в естественном овуляторном цикле. Ведение посттрансферного периода осуществляли по общепринятой методике препаратами дидрогестерона в дозе 30 мг/сутки перорально со дня проведения трансвагинальной пункции яичников в циклах стимуляции суперовуляции.

Сравнительный анализ полученных результатов проводили у женщин как в циклах стимуляции суперовуляции, так и в криоциклах в зависимости от наступления беременности или ее отсутствия.

На втором этапе исследования были отобраны 30 образцов биоматериала из полости матки (фрагмент эмбриокатетера в среде накопления) для проведения высокопроизводительного секвенирования с целью сравнения с микробиологическими данными.

Для определения видового состава микробиоты полости матки методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) были выбраны вариабельные регионы V3–V4. Амплификацию выбранного региона проводили с использованием опубликованных праймеров 357F и 806R, выделение ДНК из образцов с использованием набора реагентов ДНК «МЧ-Рапид v2», а амплификацию последовательности гена 16S рРНК – с использованием детектирующего амплификатора ДТ-прайм («ДНК-технология», Россия). Оценку качества полученных ампликонов производили в 2%-ном агарозном геле. Качество и концентрацию библиотек ДНК для NGS-секвенирования проверяли с использованием прибора Bioanalyzer. Секвенировали на приборе MiSeq (Illumina, USA) на ячейках v2 согласно протоколу производителя. Анализ данных проводили с использованием программного пакета QIMME.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IPM SPSS Statistics, версия 22. Для количественных параметров определены: среднее значение и стандартное отклонение M (SD), для качественных данных – частоты и абсолютные значения % (абс.). При нормальном распределении, значимость наблюдаемых отклонений средних значений измеренных параметров оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. При сравнении качественных параметров применялся метод χ^2.

Статистически значимыми различия считали при уровне значимости $p<0,05$. При попарном сравнении трех групп использовали поправку Бонферрони, статистически значимыми различия считали при уровне значимости $p<0,017$.

Результаты

Возраст пациенток в исследуемых группах варьировал от 22 до 37 лет, статистически значимых различий по возрасту не выявлено ($p>0,017$). В группе с первой попыткой ЭКО возраст женщин составил 30,4 (3,3) года; у женщин с повторными неудачами имплантации с ПЭ в цикле овариальной стимуляции (II группа) – 32,3 (3,5) года; у пациенток с повторными неудачами имплантации и ПЭ в криоцикле (III группа) – 32,0 (3,0) года.

Результаты репродуктивных исходов у обследуемых женщин представлены в таблице.

Из данных, представленных в таблице, следует, что частота наступления беременности на перенос у пациенток I группы была выше в 1,7 раз по сравнению с женщинами II группы – 29,6% (8/27) и в 1,4 раза по сравнению с III группой – 35,9% (23/64) и составила 51,3% (20/39), однако разница не была статистически значимой (p>0,017). При анализе исходов беременностей в исследуемых группах обращает на себя внимание отсутствие неразвивающихся беременностей у пациенток с первой попыткой ЭКО (0%), тогда как у пациенток с повторными неудачами имплантации (II и III группы) этот показатель составил 12,5% (1/27) и 17,4% (4/64) соответственно, однако статистически значимого отличия не установлено (p>0,017). По частоте своевременных родов от числа наступивших беременностей все группы были сопоставимы – 75%1 (15/20), 75% (6/8) и 73,9 % (17/23) соответственно.

Проведен количественный и качественный анализ состава микрофлоры, выделенной из цервикального канала у женщин исследуемых групп.

У пациенток с первой попыткой ЭКО в умеренном (10^4–10^5 КОЕ/мл) или в большом (10^6 КОЕ/мл и более) количестве наиболее часто выделяли лактобациллы, чаще у женщин с наступившей беременностью – 90,0% (18/20), чем с отсутствием – 73,7% (14/19), однако статистически значимой разницы не выявлено (p>0,05). УПМ выделяли преимущественно в низком титре (10^3 КОЕ/мл и менее). Исключение составили гарднерелла и облигатно-анаэробные микроорганизмы. Так, *G. vaginalis* в основном обнаружена в умеренном или высоком титре: у забеременевших женщин выявлена только в умеренном – 15% (3/20) или высоком – 5% (1/20), но и среди не забеременевших ее выявляли в высоком – 5,3% (1/19) и в умеренном – 10,6% (2/19) титре.

Облигатно-анаэробные микроорганизмы, напротив, несколько чаще выявляли в низком – 15,8% (3/19) или умеренном титре – 10,5% (2/19) у женщин с ненаступившей беременностью, а у забеременевших женщин – с одинаковой частотой в низком и умеренном титре – по 5% (1/20), но также без статистической разницы. Прочие УПМ такие, как энтерококки, энтеробактерии и актиномицеты колонизировали цервикальный канал только в низкой концентрации. Полная картина уровня микробной колонизации с учетом частоты встречаемости и количественной оценки микроорганизмов в I группе женщин показана на тепловой карте (рис. 1).

Таким образом, у пациенток I группы с наступившей и ненаступившей беременностью статистически значимой разницы в частоте выделения из цервикального канала лактобацилл и УПМ, как в низкой концентрации, так и в умеренной или высокой, не установлено. Более частая колонизация лактобациллами в умеренной или высокой концентрации, а также более частое выделение УПМ *(G. vaginalis)* в умеренном или высоком титре у пациенток I группы с наступившей беременностью существенно не повлияли на имплантацию эмбриона.

У женщин с повторными неудачами имплантации и ПЭ в цикле овариальной стимуляции по сравнению с пациентками I группы лактобациллы в умеренном или в большом количестве чаще выделяли у незабеременевших – 63,2% (12/19), чем у забеременевших женщин – 50,0% (4/8), однако статистически значимой разницы не выявлено (p>0,05). УПМ высевали, как в низком, так в умеренном или высоком титре. Так, энтерококк и коагулазоотрицательные стафилококки обнаружены только в низкой концентрации, стрептококки в обеих подгруппах высевали преимущественно в умеренном титре при доминировании в группе забеременевших женщин – 12,5% (1/8) и 5,3% (1/19) соответственно. Гарднерелла обнаружена в обеих подгруппах в умеренном титре чаще у женщин с отсутствием беременности – 21,1% (4/19), а высоком титре у одной забеременевшей женщины – 12,5% (1/8). Строгие анаэробы в низком – 12,5% (1/8) и умеренном титре – 12,5% (1/8) выделяли чаще также у забеременевших женщин, чем с отсутствием – 10,5% (2/19). Полная картина уровня микробной колонизации с учетом частоты встречаемости и количественной оценки микроорганизмов во II группе женщин показана на рисунке 2.

Таким образом, во II группе у забеременевших женщин с повторными неудачами имплантации и ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции обнаруже-

Таблица. Характеристика исходов беременностей у пациенток обследуемых групп, *n* (%)

Показатель	I группа (n=39)	II группа (n=27)	III группа (n=64)
Частота наступления беременности	20 (51,3%)	8 (29,6%)	23 (35,9%)
Биохимическая беременность	1 (5,0%)	0 (0%)	1 (4,3%)
Неразвивающаяся беременность	0 (0%)	1 (12,5%)	4 (17,4%)
Самопроизвольный выкидыш	2 (10,0%)	0 (0%)	1 (4,3%)
Внематочная беременность	1 (5,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Преждевременные роды	1 (5,0%)	1 (12,5%)	0 (0%)
Своевременные роды	15 (75,0%)	6 (75,0%)	17 (73,9%)

Примечание:
I группа – пациентки с первой попыткой ЭКО;
II группа – женщины с повторными неудачами имплантации с ПЭ в цикле овариальной стимуляции;
III группа – пациентки с повторными неудачами имплантации с ПЭ в криоцикле.

на более низкая частота выделения лактобацилл, определяющих колонизационную резистентность биотопа, и более низкая степень обсемененности ими цервикального канала и, напротив, более частая колонизация цервикального канала УПМ (облигатными анаэробами) в низком и умеренном титре. Однако это не повлияло негативным образом на наступление беременности, что свидетельствует о том, что наличие в цервикальном канале, анатомически максимально приближенном к полости матки, микроорганизмов, в том числе УПМ в низком и умеренном титре не обязательно влияет на имплантационные процессы и наступление беременности.

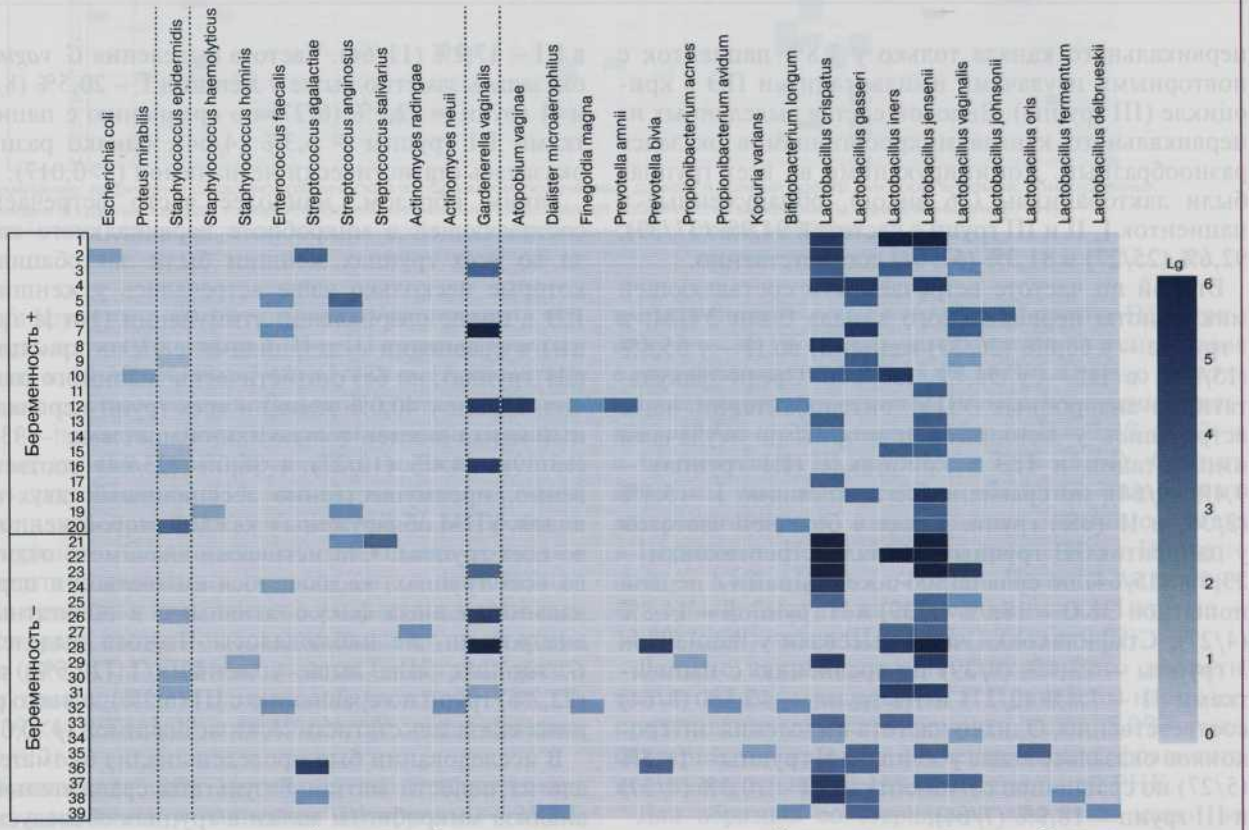
У пациенток с повторными неудачами имплантации и ПЭ в криоцикле в умеренном или в большом количестве наиболее часто выделяли лактобациллы, чаще у женщин с наступившей беременностью – 60,9% (12/23), чем у незабеременевших женщин – 51,2% (21/41), однако статистически значимой разницы не обнаружено ($p>0,05$). УПМ выделяли преимущественно в низком титре. Исключение составляют: гарднерелла, которая обнаружена в обеих подгруппах только в умеренном количестве – 4,3% (1/23) и 7,3% (3/41) соответственно; строгие анаэробы, которые у забеременевших женщин выявляли только в низкой концентрации – 13,0% (3/23), а среди женщин с отсутствием беременности – с одинаковой частотой в низком и умеренном титре – по 9,75% (4/41). Коагулазоотрицательные стафилококки и энтерококки присутствовали практически всегда в низком титре.

Следует отметить, что статистически значимого отличия в частоте колонизации цервикального канала упомянутыми группами микроорганизмов в низком и, что более важно, в умеренном количестве между женщинами с наступившей беременностью и незабеременевшими женщинами не получено ($p>0,05$). Полная картина уровня микробной колонизации с учетом частоты встречаемости и количественной оценки микроорганизмов в III группе женщин показано на рисунке 3.

Таким образом, у пациенток III группы с повторными неудачами имплантации с ПЭ в криоцикле с ненаступившей беременностью реже, чем у забеременевших пациенток, отмечена колонизация цервикального канала лактобациллами в высоком или умеренном титре и, напротив, чаще УПМ (стрептококками, энтеробактериями и особенно строгими анаэробами и гарднерелллой) – в умеренном титре. Однако наметившаяся тенденция при отсутствии статистически значимой разницы указанных показателей не позволяет в полной мере рассматривать снижение титра лактобацилл, а также возрастание численности УПМ до умеренных значений, как фактор риска ненаступления беременности.

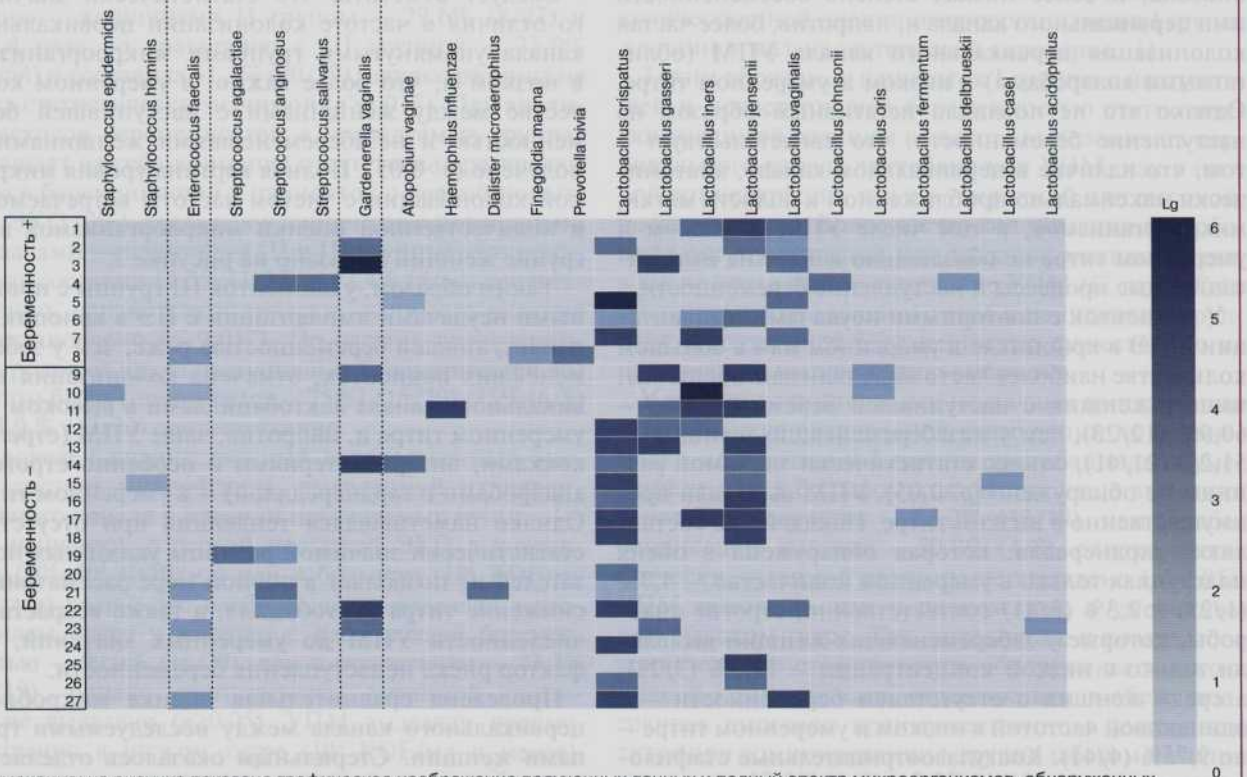
Проведена сравнительная оценка микробиоты цервикального канала между исследуемыми группами женщин. Стерильным оказалось отделяемое

Рис. 1. Тепловая карта состава микробиоты цервикального канала у женщин с первой попыткой ЭКО, КОЕ



Примечание: на рисунке показано графическое изображение полученных данных и полный спектр микроорганизмов, обнаруженных у женщин I группы. Каждая тонкая горизонтальная линия представляет собой состав микробиоты одной женщины (n=39). Каждая ячейка отображает степень обсемененности микроорганизмами (метки справа) в lgKOE/мл.

Рис. 2. Тепловая карта состава микробиоты цервикального канала у женщин с повторными неудачами имплантации и ПЭ в цикле овариальной стимуляции, КОЕ



Примечание: на рисунке показано графическое изображение полученных данных и полный спектр микроорганизмов, обнаруженных у женщин II группы. Каждая тонкая горизонтальная линия представляет собой состав микробиоты одной женщины (n=27). Каждая ячейка отображает степень обсемененности микроорганизмами (метки справа) в lgKOE/мл.

цервикального канала только у 7,8% пациенток с повторными неудачами имплантации и ПЭ в криоцикле (III группа). Видовой состав выделенных из цервикального канала микроорганизмов оказался разнообразным. Доминирующими во всех группах были лактобациллы (16 видов), обнаруженные у пациенток I, II и III групп с частотой 94,9% (37/39); 92,6% (25/27) и 81,3% (52/64) соответственно.

Второй по частоте встречаемости составляющей микробиоты цервикального канала были УПМ: в I группе – у 66,6% (26/39) женщин, во II – у 55,5% (15/27), в III – у 54,7% (35/64). Среди факультативно-анаэробных УПМ энтеробактерии чаще встречались у женщин с повторными неудачами имплантации и ПЭ в криоцикле (III группа) – 9,4% (6/64), по сравнению с женщинами I – 5,1% (2/39) и II (0%) групп. Также с большей частотой у пациенток III группы выделяли стрептококки – 23,4% (15/64) по сравнению с женщинами с первой попыткой ЭКО – 18,0% (7/39) и II группой – 14,8% (4/27). Стафилококки чаще высевали у пациенток I группы – 23,1% (9/39) по сравнению с пациентками II – 7,4% (2/27) и III групп – 12,5% (8/64) соответственно. Однако частота выделения энтерококков оказалась выше у женщин II группы – 18,5% (5/27) по сравнению с пациентками I – 10,3% (4/39) и III групп – 10,9% (7/64).

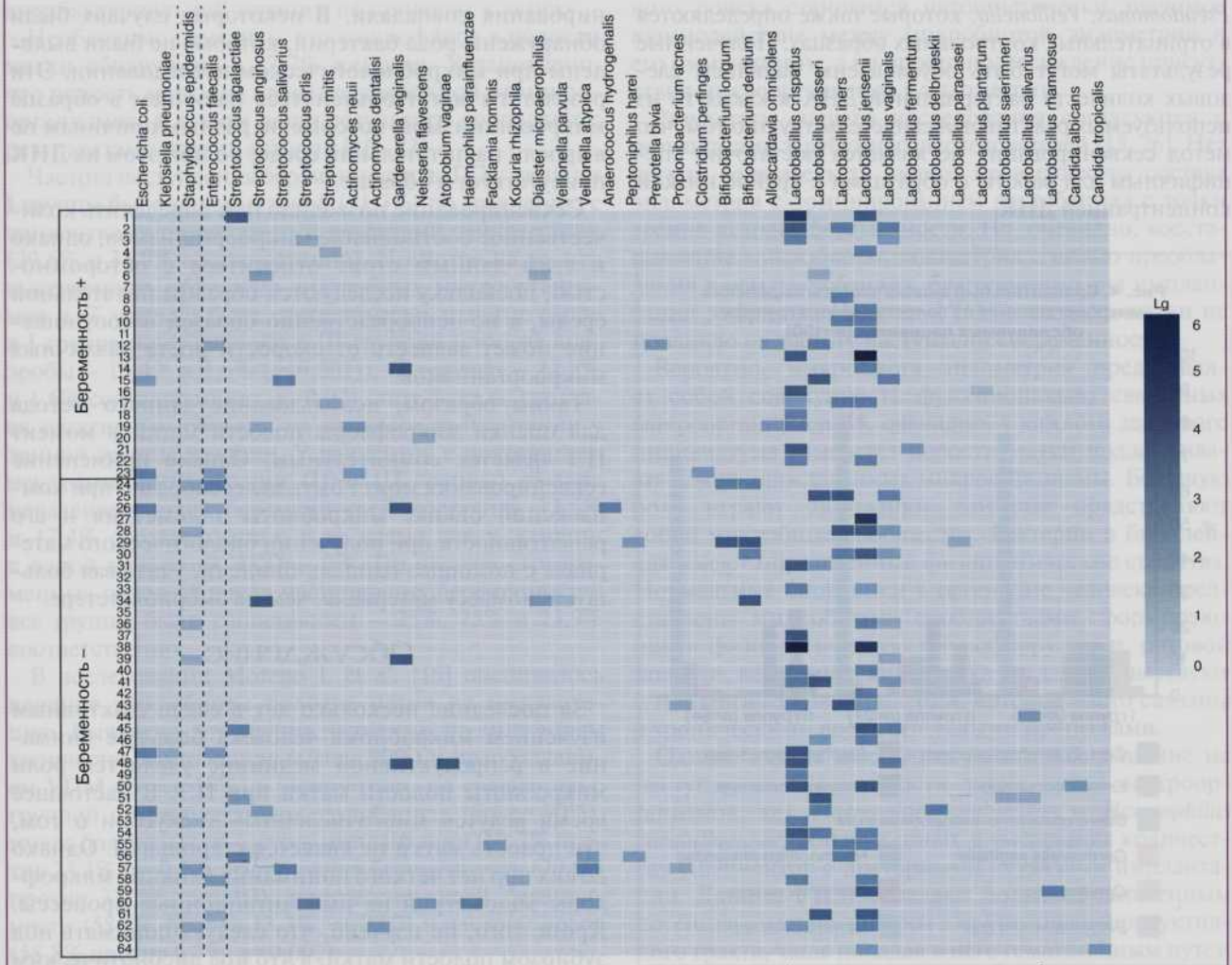
Высеваемость облигатно-анаэробных бактерий была примерно одинаковой во всех группах и составила в I группе – 17,9% (7/39), во II – 14,8% (4/27) и в III – 17,2% (11/64). Частота выделения *G. vaginalis* оказалась заметно выше у женщин I – 20,5% (8/39) и II групп – 22,2% (6/27) по сравнению с пациентками III группы – 6,3% (4/64), однако разница оказалась статистически незначимой (p>0,017).

Таким образом, наиболее часто встречаемой составляющей в микробиоте цервикального канала во всех группах женщин были лактобациллы, которые несколько чаще встречались у женщин с ПЭ в цикле овариальной стимуляции (I и II группы) в сравнении с женщинами с ПЭ в криоцикле (III группа), но без статистически значимого различия. Почти у 40,0% женщин всех групп цервикальный канал заселен только лактобациллами – 33,3% (13/39); 44,4% (12/27) и 36,0% (23/64) соответственно, преимущественно ассоциациями двух-трех видов. УПМ обнаружены у каждой второй женщины во всех группах. Статистически значимого отличия во всех группах, касающегося колонизации цервикального канала факультативными и облигатными анаэробами, не наблюдалось. Частота выделения *G. vaginalis* была выше у женщин I (20,5%) и II (22,2%) групп по сравнению с III (6,3%), однако разница оказалась статистически незначимой (p>0,017).

В исследовании был проведен анализ биоматериала из полости матки. Результаты сравнительного анализа микробиоты матки в группах обследуемых женщин представлены на рисунке 4.

По данным культурального исследования содержимого полости матки 130 женщин микрофло-

Рис. 3. Тепловая карта состава микробиоты цервикального канала у женщин с повторными неудачами имплантации и переносом эмбриона в криоцикле, КОЕ



Примечание: на рисунке показано графическое изображение полученных данных и полный спектр микроорганизмов, обнаруженных у женщин III группы. Каждая тонкая горизонтальная линия представляет собой состав микробиоты одной женщины (n=64). Каждая ячейка отображает степень обсемененности микроорганизмами (метки справа) в lgKOE/мл.

ра обнаружена в 89,2% случаев. Установлено, что полость матки у женщин I, II и III групп стерильна только в 10,3% (4/39), 7,4% (2/27) и 12,5% (8/64) случаев соответственно. Видовой состав выделенных из полости матки микроорганизмов оказался разнообразным. Доминирующими во всех группах были лактобациллы (14 видов), из которых чаще встречались три вида – *L. jensenii, L. crispatus* и *L. vaginalis*. Статистически значимого отличия в частоте колонизации полости матки лактобациллами суммарно и по частоте выделения отдельных видов среди пациенток сравниваемых групп не отмечено (p>0,017). УПМ у пациенток I–III групп выделяли практически с одинаковой частотой – 46,1% (18/39); 44,4% (12/27) и 48,4% (31/64) соответственно (p>0,017).

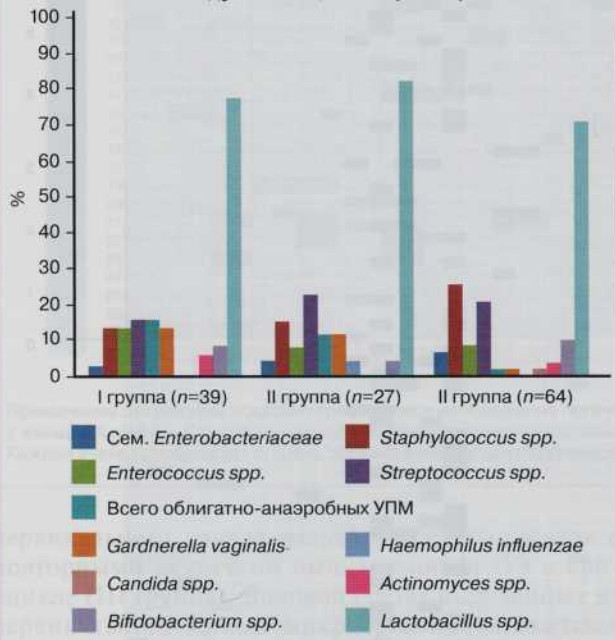
Обращает на себя внимание, что стафилококки чаще высевались у пациенток III группы – 25,0% (16/64) по сравнению с пациентками I группы – 12,8% (5/39) и II группы – 14,8% (2/27). Стрептококки чаще встречались у пациенток с повторными неудачами имплантации II – 22,2% (6/27) и III групп с ПЭ в криоцикле – 20,3% (13/64), по сравнению с женщинами с одной попыткой ЭКО 15,4% (6/39). Однако частота выделения энтерококков была выше у женщин I группы – 12,8% (5/39) по сравнению со II – 7,4% (2/27) и с пациентками III группы – 7,8% (5/64). Следует отметить, что высеваемость облигатно-анаэробных микроорганизмов статистически значимо выше в I группе – 15,4% (6/39) по сравнению с III группой – 1,6% (1/64) (p<0,001). Частота выделения *G. vaginalis* была также выше у женщин в I группе – 12,8% (5/39), чем в III – 1,6% (1/64) (p=0,02).

Данные секвенирования содержимого полости матки показаны на рисунке 5. Приведены наиболее представленные (встречаемость выше 5,0%) рода бактерий по данным секвенирования фрагмента последовательности 16S рибосомальной РНК.

Для образцов со стерильной полостью матки во всех случаях была обнаружена крайне низкая концентрация бактериальной ДНК, сопоставимая с концентрацией ДНК в отрицательных контрольных

образцах. В этих образцах обнаруживались микроорганизмы родов *Lactobacillus, Tepidimonas, Streptococcus, Acinetobacter, Proteus, Acinetobacter, Enterococcus, Pseudomonas, Veillonella,* которые также определяются в отрицательных контрольных образцах. Полученные результаты могут быть обусловлены наличием следовых количеств бактериальной ДНК в каких-то из используемых реактивов и свидетельствуют о том, что метод секвенирования не является достаточно специфичным для работы с образцами с крайне низкой концентрацией ДНК.

Рис. 4. Сравнительный анализ частоты выделения микроорганизмов из полости матки в группах обследуемых пациенток (*n*=130)



В большинстве случаев представленность микроорганизмов в полости матки по данным микробиологических исследований и по данным секвенирования совпадали. В некоторых случаях были обнаружены рода бактерий, которые не были выявлены при микробиологическом исследовании. Эти результаты могут объясняться наличием в образце микроорганизмов, которые по разным причинам не выросли на питательной среде, но при этом их ДНК присутствует в образце.

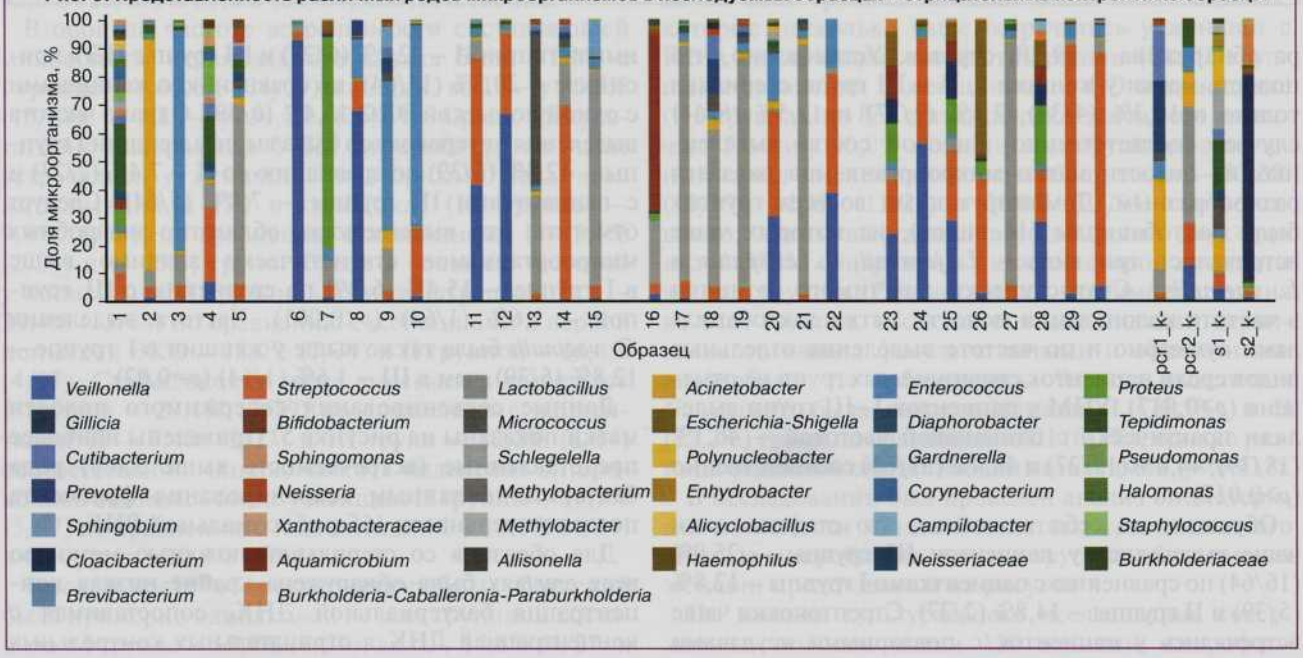
Секвенирование позволило нам определить количественное соотношение микроорганизмов, однако к этим данным стоит относиться с осторожностью, поскольку исследуются образцы питательной среды, а не непосредственно образец и соотношение может зависеть от скорости роста различных микроорганизмов.

Таким образом, использование данного метода для оценки микрофлоры полости матки в момент ПЭ является сомнительным. Однако применение секвенирования может быть целесообразно при комплексной оценке микробиоты эндометрия и его рецептивности при получении биологического материала с помощью пайпель-биопсии, учитывая большую биомассу материала, чем на эмбриокатетере.

Обсуждение

За последние несколько лет в связи с активным изучением микробиома человека большое внимание в репродуктивной медицине уделяется роли микробиоты полости матки при ПЭ. В настоящее время ведутся многочисленные дискуссии о том, что полость матки не является стерильной. Однако до сих пор нет четкого понимания влияния микрофлоры эндометрия на имплантационные процессы. Кроме того, не изучено, что следует понимать под эубиозом полости матки, а что под дисбиотическим

Рис. 5. Представленность различных родов микроорганизмов в исследуемых образцах + отрицательные контрольные образцы



нарушением, отсутствует четкая грань между этими двумя понятиями. Более того, зачастую обнаружение УПМ в репродуктивном тракте и применение антибактериальной терапии не приводят к успеху.

Необходимо отметить, что микрофлора в полости матки обнаружена у 87,7% женщин. Установлено, что полость матки не является свободной от микроорганизмов, и в этом наши результаты совпадают с результатами других авторов [16–23].

Частота наступления беременности на ПЭ у женщин I группы была максимальной (51,3%) по сравнению с пациентками с повторными неудачами имплантации (29,6% и 35,9% соответственно). Несмотря на то, что высеваемость облигатно-анаэробных микроорганизмов и *G. vaginalis* была статистически значимо выше в I группе по сравнению с III группой (строгие анаэробы – 15,4% и 1,6% (p<0,001)); *G. vaginalis* – 12,8% и 1,6% соответственно (p=0,02), этот факт не сказался негативным образом на процессе имплантации у данной группы женщин. У пациенток с повторными неудачами имплантации (II и III группы) частота неразвивающихся беременностей составила 12,5% и 17,4% соответственно, в то время как у женщин с одной попыткой ЭКО – 0%. По частоте своевременных родов от числа наступивших беременностей все группы были сопоставимы – 75%, 75% и 73,9% соответственно.

В исследовании Moreno I. et al. [16] оценивалось влияние микробиоты полости матки на имплантацию. Выявлено, что группа пациенток со снижением количества лактобацилл (менее 90%) и преобладанием УПМ (более 10%) в эндометрии, по сравнению с группой с преобладанием лактобацилл (более 90%), имела более низкую частоту имплантации (60,7% против 23,1%, p=0,02), наступления беременности (70,6% против 33,3%, p=0,03), прогрессирующей беременности (58,8% против 13,3%, p=0,02) и частоты родов (58,8% против 6,7%, p=0,002).

В исследовании Kyono K. [24, 25] проанализировали частоту наступления беременности у пациенток с доминированием лактобацилл (содержание лактобацилл более 80%) и группы без доминирования лактобацилл (содержание лактобацилл менее 80% и присутствие УПМ более 20%). Частота наступления беременности была выше у женщин с доминированием лактобацилл (более 80%) – 61,3% по сравнению с пациентками без доминирования лактобацилл (менее 80%) – 40% женщин.

Исследования других авторов свидетельствуют об обратном. Так, в исследовании Kitaya K. et al. [26], напротив, преобладание лактобацилл в полости матки (> 90%) встречалось чаще у женщин с повторными неудачами имплантации – 64,3% (18/28), чем в контрольной группе – 38,9% (7/18). Сходные результаты получены из образцов влагалища, где у женщин с повторными неудачами имплантации доминировали лактобациллы – 67,9% (19/28), в отличие от пациенток с первой попыткой ЭКО – 44,4% (8/18). Частота высеваемости гарднерелл составила 39,3% (11/28) у женщин с повторными неудачами имплантации и 27,7% (5/18) – в контрольной группе.

Кроме того, в исследовании Fang R.L. et al. (2016) обнаружили большее количество лактобацилл у пациенток с хроническим эндометритом (33,2%) по сравнению со здоровой когортой женщин (6,2%) [15]. Таким образом, крайне важным направлением научного поиска становится патогенетически значимое взаимодействие между микробиотой эндометрия и его иммунитетом, а не просто подтверждение присутствия микроорганизмов в эндометрии.

Результаты нашего исследования согласуются с результатами зарубежных исследователей [15, 26]. Нет четких доказательств явного преимущества состава эндометрия с доминированием лактобацилл с точки зрения исходов беременности. Но, очевидно, восстановление микробиоты эндометрия с целью преобладания в нем лактобацилл, благоприятно для имплантации эмбриона. Наличие УПМ в полости матки не повлияло на частоту наступления беременности.

Вероятно, микробиота эндометрия представляет собой совокупность функционально связанных микроорганизмов. И, очевидно, у каждого здорового индивидуума гомеостаз полости матки поддерживают «свои» определенные микроорганизмы. Большую роль играют биопленки, которые представляют собой микробные сообщества. Бактерии в биопленках имеют определенные физиологические свойства. Нормальные биопленки в организме человека представлены микробными сообществами, формирующими физиологическую микрофлору кожи, ротовой полости, влагалища, кишечника и т.д. Но существуют и патологические биопленки, которые часто связаны с хроническими воспалительными процессами.

Однако нельзя исключить негативное влияние на наступление беременности таких видов микроорганизмов, как *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae*, обнаруженных в умеренных количествах у пациенток с повторными неудачами имплантации. Данные УПМ обладают большим патогенным потенциалом и нетипичны для биотопа репродуктивного тракта, чаще попадая в него гематогенным путем из ротовой полости.

При сравнении микробиоты полости матки и цервикального канала отмечено, что у 87,9% пациенток эти два биотопа отличались по качественному составу, что не исключает возможность формирования в полости матки самостоятельной микробиоты, отличающейся меньшим видовым разнообразием по сравнению с цервикальным каналом.

Многочисленные дискуссии вызывает сравнение микробиоты верхнего и нижнего отделов генитального тракта. В исследовании Moreno I. et al. примерно в 20% исследуемых образцов влагалищная и эндометриальная микробиоты были различны по микробному составу [16]. Различия между этими биотопами обнаружены у Wee B.A. et al., которые сравнивали микробиоту эндометрия с вагинальным и цервикальными образцами у фертильных и бесплодных женщин [27]. Данные результаты свидетельствуют, что микробиота верхнего и нижнего отделов репродуктивного тракта может быть схожей, но не всегда идентична.

Отдельным этапом работы стало проведение метагеномного секвенирования микробиоты полости матки (дистальная часть эмбриокатетера в среде накопления). Данный метод изучения микробиоты описан в исследованиях зарубежных авторов [16, 19, 20].

В большинстве случаев представленность микроорганизмов в полости матки по данным культуральных и метагеномных исследований совпадали. В некоторых случаях обнаружены рода бактерий, которые не выявлены по данным культурального исследования. Эти результаты могут объясняться наличием в образце микроорганизмов, которые по разным причинам не выросли на питательных средах, но при этом их ДНК присутствует в образце. Полученные данные могут быть обусловлены наличием следовых количеств бактериальной ДНК в используемых реактивах и свидетельствуют о том, что метод секвенирования не является достаточно специфичным для работы с образцами с крайне низкой концентрацией ДНК. Можно полагать, что помимо присутствия микроорганизмов в полости матки важна количественная оценка состава микрофлоры, что в момент переноса проблематично, учитывая низкую потенциальную возможность получения достаточного количества образца с помощью эмбриокатетера. Вторым важным моментом является состояние макроорганизма с точки зрения защиты от разрушающего воздействия микробного фактора на эндометрий. Известно, что в физиологических условиях микроорганизмы инактивируются системой врожденного и адаптивного иммунитета. На ранних этапах этот процесс осуществляется TOLL-NOD и TOLL-RIG подобными рецепторами, располагающимися на поверхности клеток иммунной системы, эпителиоцитах, эндотелиоцитах и фибробластах. Микробная колонизация эндометрия сдерживается также TOLL-like подобными рецепторами, которые, взаимодействуя со структурами микробной клетки, стимулируют механизмы врожденной антимикробной резистентности.

Заключение

Таким образом, учитывая отсутствие статистического подтверждения о влиянии тех или иных микроорганизмов полости матки на репродуктивный исход, микробиота эндометрия требует дальнейшего изучения. Очевидно, значение имеет не только факт наличия микробов, но и индивидуальные особенности макроорганизма, а также взаимодействие микроорганизмов с макроорганизмом. Четкое понимание механизмов дисбиотических процессов развития хронического воспалительного процесса в полости матки, а также его своевременная диагностика и лечение являются одним из основополагающих вопросов в лечении пациенток с неудачами имплантации в анамнезе.

Литература/References

1. Регистр ВРТ. Отчет за 2017 год. [Register of ART. Report for 2017. (in Russian)].
2. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б.*, ред. Гинекология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B., ed. Gynecology. National leadership. M.: Geotar-Media, 2019. (in Russian)].
3. *Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Белогубова С.Ю., Демура Т.А., Елисаветская А.М., Сизова Н.М.* Эндометриоз, аденомиоз, хронический эндометрит: клинико-патогенетические взаимоотношения и репродуктивные неудачи. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 136-40. [Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E. A., Belogubova S.Yu., Demura T.A., Elisavetskaya A.M., Sizova N.M. Endometriosis, Adenomiosis, Chronic endometritis: clinical and pathogenetic relationships and reproductive failure. Obstetrics and Gynecology, 2018; 10: 136-40. (in Russian)].
4. *Тихончук Е.Ю., Асатурова А.В., Адамян Л.В.* Молекулярно-биологические изменения эндометрия у женщин с наружно-генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2016; 11: 42-8. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.42-48. [Tikhonchuk E.Yu., Asaturova A.V., Adamyan L.V. Endometrial molecular biological changes in woman with external genital endometriosis». Obstetrics and Gynecology, 2018;10: 136-40. (in Russian)].
5. *Сафронова Н.А., Калинина Е.А., Донников А.Е., Бурменская О.В., Макарова Н.П., Горшинова В.К.* Уровень экспрессии гена кальмодулина в кумулюсных клетках как маркер наличия хромосомных аномалий в эмбрионах в программах экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2016; 10: 64-72. [Safronova N.A., Kalinina E.A., Donnikov A.E., Burmenskaya O.V., Makarova N.P., Gorshinova V.K. Calm 2 gene expression levels in the cumulus cells as a marker for chromosomal abnormalities in the embryo in in vitro fertilization programs. Obstetrics and Gynecology. 2016; 10: 64-72. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.10.64-72.
6. *Кулакова Е.В., Калинина Е.А., Трофимов Д.Ю., Макарова Н.П., Хечумян Л.Р., Дударова А.Х.* Вспомогательные репродуктивные технологии у супружеских пар с высоким риском генетических нарушений. Преимплантационный генетический скрининг. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 21-7. [Kulakova E.V., Kalinina E.A., Trofimov D.Y., Makarova N.P., Khechumyan L.R., Dudarova A.K. «Assisted reproductive technologies in married couples at high risk for genetic disorders. Preimplantation genetic screening». Obstetrics and Gynecology. 2017; 8: 21-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.21-27.
7. *Шафеи Р.А., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю., Макарова Н.П., Долгушина Н.В., Семенова М.Л.* Хетчинг бластоцисты у человека. Онтогенез. 2017; 48(1): 8-20. [Shafei R.A., Semenova M.L., Syrkasheva A.G., Romanov A.Y., Makarova N.P., Dolgushina N.V. «Blastocyst hatching in humans». Russian Journal of Developmental Biology. 2017; 48(1): 8-20. (in Russian)].
8. *Ибрагимова Э.О., Долгушина Н.В., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю., Языкова О.И., Макарова Н.П.* Роль вспомогательного хетчинга в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий: обзор литературы. Гинекология. 2016; 18(2): 44-7. [Ibragimova E.O., Dolgushina N.V., Syrkasheva A.G., Romanov A.Yu., Yazikova O.I., Makarova N.P. The role of assisted hatching in in vitro fertilization cycles: a literature review. Gynecology. 2016; 18(2): 44-7. (in Russian)].
9. *Perez-Muñoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E., Walter J.* A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. Microbiome. 2017; 5(1): 48. https://dx.doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4.
10. *D'Ippolito S., Di Nicuolo F., Pontecorvi A., Gratta M., Scambia G., Di Simone N.* Endometrial microbes and microbiome: Recent insights on the inflammatory and immune "players" of the human endometrium. Am. J. Reprod. Immunol. 2018; 80(6): e13065. https://dx.doi.org/10.1111/aji.13065.
11. *Benner M., Ferwerda G., Joosten I., van der Molen R.G.* How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. Hum. Reprod. Update. 2018; 24(4): 393-415. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy012.
12. *Walther-Antonio M.R., Chen J., Multinu F., Hokenstad A., Distad T.J., Cheek E.H.* et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. Genome Med. 2016; 8(1): 122. https://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0368-y.
13. *Miles S.M., Hardy B.L., Merrell D.S.* Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingooopherectomy. Fertil. Steril. 2017; 107(3): 813-20. e81. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.028.

14. *Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z.* et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat. Commun. 2017; 8(1): 875. https://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0.
15. *Fang R.L., Chen L.X., Shu W.S., Yao S.Z., Wang S.W., Chen Y.Q.* Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. Am. J. Transl. Res. 2016; 8(3):1581-92.
16. *Moreno I., Franasiak J.M.* Endometrial microbiota – new player in town. Fertil. Steril. 2017; 108(1): 32-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.034.
17. *Franasiak J.M., Scott R.T.* Endometrial microbiome. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2017; 29(3): 146-52. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000357.
18. *Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E., Garcia R., Rendi M., Agnew K., Fredricks D.N., Eschenbach D.* Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 212(5): 611. e1-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.043.
19. *Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J.F., Jimenez-Almazán J.* et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 215(6): 684-703. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075.
20. *Tao X., Franasiak J.M., Zhan Y., Scott R.T., Rajchel J., Bedard J.* et al. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gene. Hum. Microb. J. 2017; 3(12): 15-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.humic.2017.01.004.
21. *Franasiak J.M., Werner M.D., Juneau C.R., Tao X., Landis J., Zhan Y.* et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. J. Assist. Reprod. Genet. 2016; 33(1): 129-36. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z.
22. *Zygmunt M., Muzzio D.O.* Microorganisms in the healthy upper reproductive tract: from denial to beneficial assignments for reproductive biology. Reprod. Biol. 2019; 19(2): 113-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.repbio.2019.04.001.
23. *Verstraelen H., Vilchez-Vargas R., Desimpel F., Jauregui R., Vankeirsbilck N., Weyers S.* et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. PeerJ. 2016; 4: e1602. https://dx.doi.org/10.7717/peerj.1602.
24. *Kyono K., Hashimoto T., Kikuchi S., Nagai Y., Sakuraba Y.* A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. Reprod. Med. Biol. 2018; 18(1): 72-82. https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12250.
25. *Hashimoto T., Kyono K.* Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? J. Assist. Reprod. Genet. 2019; 36: 2471-9. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01630-7.
26. *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. Mediators Inflamm. 2019 May 21; 2019: 4893437. https://dx.doi.org/10.1155/2019/4893437.
27. *Wee B.A., Thomas M., Sweeney E.L., Frentiu F.D., Samios M., Ravel J.* et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2018; 58(3): 341-8. https://dx.doi.org/10.1111/ajo.12754.

Поступила 23.04.2021
Принята в печать 14.05.2021
Received 23.04.2021
Accepted 14.05.2021

Сведения об авторах:
Кебурия Лела Капитоновна, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(903)965-55-47. E-mail: tati-keburiya@yandex.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Смольникова Вероника Юрьевна, д.м.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: v_smolnikova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии микробиологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-25-10. E-mail: t_priputnevich@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Муравьева Вера Васильевна, к.б.н., с.н.с. института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: v_muravieva@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Трофимов Дмитрий Юрьевич, д.б.н., профессор РАН, директор института репродуктивной генетики, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: d_trofimov@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шубина Екатерина Сергеевна, к.б.н., заведующая лабораторией анализа геномных данных, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: j_shubina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кочеткова Таисия Олеговна, биолог лаборатории молекулярно-генетических методов, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: t_kochetkova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Lela K. Keburiya, Ph.D. Student at the Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(903)965-55-47. E-mail: tati-keburiya@yandex.ru. 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Veronika Yu. Smol'nikova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: v_smolnikova@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Tatiana V. Priputnevich, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Microbiology, Antimicrobial therapy and Epidemiology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)438-25-10. E-mail: priput1@gmail.com. 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Vera V. Murav'eva, Ph.D. (bio), Researcher at the Institute of Microbiology, Antimicrobial therapy and Epidemiology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: v_muravieva@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Dmitry Yu. Trofimov, Dr. Bio. Sci., Director of the Institute of Reproductive Genetics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: d_trofimov@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Ekaterina S. Shubina, Ph.D. (bio), Head of the Laboratory of Genomic Analysis, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: e_shubina@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Taisya O. Kochetkova, Biologist at the Laboratory of Molecular Genetics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: t_kochetkova@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

Н.П. МАКАРОВА, А.Н. ЕКИМОВ, Е.В. КУЛАКОВА,
Ю.С. ДРАПКИНА, А.П. СЫСОЕВА, Н.А. КРАСНОВА, Е.А. КАЛИНИНА

ОСОБЕННОСТИ МОЗАИЦИЗМА У ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА В ПРОГРАММАХ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. *На сегодняшний день, несмотря на широкое применение преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А), правильная оценка полученных результатов крайне важна. Наличие мозаицизма является одной из причин ошибочной интерпретации данных о генетическом статусе эмбриона при проведении ПГТ-А.*

Материалы и методы. *Проведено исследование, включающее анализ трофэктодермы 17 эмбрионов с помощью метода высокопроизводительного секвенирования (NGS). Все эмбрионы были анеуплоидными. Анеуплоидные эмбрионы были разделены на три части: клетки внутренней клеточной массы (ВКМ), трофэктодермы №1 и трофэктодермы №2.*

Результаты. *При анализе образцов клеток из разных частей эмбриона были обнаружены дополнительные хромосомные аномалии. У эмбриона №1 в клетках ВКМ были обнаружены делеция и дупликация по одной из хромосом, а в образце трофэктодермы №2 получена моносомия. Результат анализа клеток ВКМ эмбриона №2 показал дупликацию.*

Заключение. *Полученные данные подтверждают, что биопсия части трофэктодермы может быть нерепрезентативной относительно всех клеток трофэктодермы и ВКМ. Таким образом, стоит подчеркнуть, что в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) рекомендовано обязательное проведение скрининга I триместра на сроке 11–13 недель гестации.*

Ключевые слова: *анеуплоидии, ВРТ, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ мозаицизм, беременность, имплантация эмбриона, мозаичный эмбрион, ПГТ-А.*

Вклад авторов. Макарова Н.П.: культивирование эмбрионов, проведение биопсии трофэктодермы эмбриона, криоконсервация эмбриона редактирование и утверждение публикации; Екимов А.Н.: проведение преимплантационного генетического тестирования методом высокопроизводительного секвенирования (NGS); Кулакова Е.В.: редактирование рукописи статьи; Драпкина Ю.С., Сысоева А.П.? Краснова Н.А.: сбор и анализ литературных данных, написание статьи; Калинина Е.А.: редактирование и утверждение публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Для цитирования: Макарова Н.П., Екимов А.Н., Кулакова Е.В., Драпкина Ю.С., Сысоева А.П., Краснова Н.А., Калинина Е.А. Особенности мозаицизма у эмбрионов человека в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 144-151

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.144-151

©A group of authors, 2021

N.P. MAKAROVA, A.N. EKIMOV, E.V. KULAKOVA, YU.S. DRAPKINA,
A.P. SYSOEVA, N.A. KRASNOVA, E.A. KALININA

CHARACTERISTICS OF EMBRYONIC MOSAICISM IN INFERTILITY TREATMENT WITH ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Relevance. *Although preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) has become a routine practice in ART, it is essential to assess its results accurately. Embryonic mosaicism is one of the reasons for errors in the interpretation of PGT-A results.*

Materials and methods. *Trophectoderm biopsy samples from 17 embryos were analyzed using next-generation sequencing (NGS). All embryos were aneuploid. They were divided into three parts: cells of the inner cell mass (ICM), trophectoderm No.1, and trophectoderm No.2.*

Results. *Additional chromosomal abnormalities were found in cell samples from different parts of the embryo. The No.1 embryo had a deletion and duplication in cells of ICM in one of the chromosomes, and monosomy was found in the sample of trophectoderm No. 2. There was a duplication in cells of ICM in embryo No. 2.*
Conclusion. *The findings suggest that a biopsy of a part of the trophectoderm may not be representative of all trophectoderm and ICM cells. Therefore, first-trimester screening between 11 and 13 weeks gestation should be recommended for women with infertility planning to undergo ART.*

Keywords: *aneuploidy, ART, assisted reproductive technologies, ART mosaicism, pregnancy, embryo implantation, mosaic embryo, PGT-A.*

Authors' contributions. Makarova N.P.: embryo cultivation, biopsy of embryo trophectoderm, embryo cryopreservation, manuscript editing; Ekimov A.N.: preimplantation genetic testing by high throughput sequencing; E.V. Kulakova: manuscript editing; Drapkina Yu.S., Sysoeva A.P. Krasnova N.A.: review of relevant literature, manuscript preparation; Kalinina E.A.: manuscript editing and approval.
Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.
Financing. There was no funding for this study.

For citation: Makarova N.P., Ekimov A.N., Kulakova E.V., Drapkina Yu.S., Sysoeva A.P., Krasnova N.A., Kalinina E.A. Characteristics of embryonic mosaicism in infertility treatment with assisted reproductive technologies. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 144-151 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.144-151

У эмбрионов человека хромосомный мозаицизм определяется как две или более отдельных клеточных линий внутри одного эмбриона и является достаточно частым явлением, которое широко обсуждается в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. Мозаицизм может возникать в результате митотического кроссинговера, соматических мутаций в зиготе или на ранних стадиях дробления, ошибок сегрегации при делении клеточного ядра и генотерапии [2]. Традиционно считалось, что только генетические нарушения в ооцитах или сперматозоидах ответственны за возникновение аномальных эмбрионов. Тем не менее в настоящее время доказано, что мозаицизм также возникает во время первых митотических делений [3]. Во время преимплантационного периода мозацизм является относительно частым явлением, однако на различных стадиях развития эмбриона степень мозаицизма колеблется. Считается, что степень мозаицизма максимальна на 2–3-и сутки развития и уменьшается к 5–6-му дню после оплодотворения. Способность эмбрионов самостоятельно компенсировать мозацизм по мере своего развития отражает возможный физиологичный характер данного явления и необходимость более тщательной интерпретации результатов преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) [4].

В литературе описано несколько моделей, объясняющих, почему происходит уменьшение уровня мозаицизма эмбриона на стадии бластоцисты. Естественный отбор чаще работает против мозаичных эмбрионов – in vivo может происходить элиминация эмбриона на основании доли анеуплоидных клеток в нем на разных этапах развития. Другая модель – это модель «клонального истощения», которая описывает апоптотические изменения клеток эмбриона и элиминацию анеуплоидных клеток у эмбрионов с мозаицизмом. И третья модель описывает коррекции анеуплоидий, которые позволяют клеткам с моносомией или трисомией разделяться на клетки с эуплоидным количеством хромосом [5, 6].

При биопсии трофэктодермы уровень мозаицизма, по разным данным, составляет от 4 до 32%. С введением высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (NGS) теперь возможно диагностировать хромосомный мозаицизм на уровне от 20 до 80% [7]. Тем не менее в зависимости от степени выраженности мозаицизма и его локализации результат биопсии трофэктодермы эмбриона и последующая интерпретация данных ПГТ-А (преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии) не всегда соответствует истинным показателям. Мозаицизм может затрагивать как весь эмбрион, так и отдельные его части: трофэктодерму, из которой образуется плацента, или внутриклеточную массу (ВКМ), которая дает начало эмбриону. Если мозаицизм затрагивает только ВКМ, то результат биопсии трофэктодермы у такого эмбриона будет соответствовать эуплоидному эмбриону. Если биопсия трофэктодермы была произведена у эмбриона, мозаичного по клеткам трофэктодермы, но в исследуемый образец попали эуплоидные клетки, результат ПГТ-А будет интерпретирован в пользу эуплоидного эмбриона. В таблице представлены точность диагностики различной степени и локализации мозаицизма у анализируемого эмбриона и возможные варианты диагностических ошибок. Представленные данные подтверждают, что процент мозаицизма в образце биопсии не всегда может быть прямым показателем процента мозаицизма во всем эмбрионе [8].

Несмотря на отсутствие определенного ограничения для определения мозаицизма, Международное общество преимплантационной генетической диагностики (PGDIS, 2019) предлагает эмбрион с более чем 20% анеуплоидных клеток считать мозаичным. Это означает, что эмбрионы с более низким уровнем мозаицизма следует рассматривать как нормальные (эуплоидные). Мозаичные эмбрионы отличаются по степени (низкая, средняя или высокая) и типу мозаицизма (сегментарный, одиночная хромосома, двойная хромосома или сложный мозаицизм) [9]. Результаты нескольких крупных исследований показали, что мозаичные эмбрионы могут имплантироваться и приводить к рождению здоро-

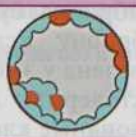
вых детей в программах ВРТ [10]. В исследовании Spinella F. et al., опубликованном в 2017 г., было показано, что исход беременности при переносе мозаичного эмбриона зависит от степени мозаицизма и типа анеуплоидии [11].

Существуют предположения, что в случае соматических клеток мозаицизм обладает благотворным влиянием на организм. Например, в нейронах мозаицизм встречается очень часто, что позволяет разнообразить их функциональный статус [12–14]. Однако чаще всего мозаицизм связывают с очевидно отрицательными последствиями, например, с повышенной частотой прерывания беременности, появлением врожденных дефектов, задержками и расстройствами развития. Чем выше уровень мозаицизма эмбриона, тем ниже вероятность имплантации и выше риск выкидыша. В научной литературе сообщается о статистически значимом снижении частоты наступления клинической беременности, имплантации и живорождении при переносе эмбрионов с высоким уровнем мозаицизма по сравнению с мозаичными эмбрионами, имеющими более низкий процент анеуплоидии [11]. Стоит отметить, что частота встречаемости мозаицизма, в отличие от частоты анеуплоидий, не зависит от возраста матери [15].

Метод ПГТ-А, впервые представленный в конце 1980-х гг., осветил более широкое понимание частоты и характеристики анеуплоидии у эмбрионов человека [16]. Технологии ПГТ-А анализируют эуплоидный/анеуплоидный статус бластоцисты после процедуры биопсии трофэктодермы с целью определения и последующего переноса эуплоидного эмбриона, что увеличивает вероятность успеха программы ВРТ [17]. Изначально метод ПГТ-А проводился на единичных бластомерах эмбрионов на стадии дробления через 3 дня после оплодотворения, но результаты рандомизированных контролируемых исследований не показали улучшения показателей живорождения по сравнению с контрольной группой (без ПГТ) [18]. Согласно современным протоколам, ПГТ-А рекомендуют проводить на образцах из 5–10 клеток трофэктодермы, полученных от бластоцисты 5-го дня культивирования. Проведение ПГТ-А на 5-е сутки после оплодотворения рекомендовано в связи с более высоким потенциалом развития у таких эмбрионов, меньшим риском травматизации эмбриона и возможности биопсии большего числа клеток без вреда для дальнейшего развития, а также в связи с более низким уровнем мозаицизма на стадии бластоцисты [19].

Проведение ПГТ-А позволило оптимизировать выбор эмбрионов для переноса в полость матки в программах ВРТ, что, в свою очередь, привело к увеличению частоты наступления беременности, уменьшению репродуктивных потерь и снижению риска рождения детей с генетическими нарушениями [20]. Согласно утвержденным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бесплодия, опубликованным в 2019 г., проведение ПГТ-А рекомендовано в следующих ситуациях [21]: женщинам старшего репродуктивного возраста; при наличии 2 и более самопроизвольных прерываний беременности в анамнезе; при повторных неудач-

Таблица. Влияние степени и локализации мозаицизма на интерпретацию результатов ПГТ-А [7]

Степень мозаицизма	Результат биопсии трофэктодермы	Точность диагностики
Полностью мозаичный эмбрион 	Эуплоидный эмбрион	Неправильная интерпретация данных
	Мозаичный эмбрион	Правильная интерпретация данных
	Анеуплоидный эмбрион	Неправильная интерпретация данных
Мозаичный эмбрион по ВКМ	Эуплоидный эмбрион	Неправильная интерпретация данных
Мозаичный эмбрион по трофэктодерме	Эуплоидный эмбрион	Неправильная интерпретация данных
	Мозаичный эмбрион	Правильная интерпретация данных
	Анеуплоидный эмбрион	Неправильная интерпретация данных
Анеуплоидный эмбрион по ВКМ (Тип 1)	Эуплоидный эмбрион	Неправильная интерпретация данных
Анеуплоидный эмбрион по трофэктодерме (Тип 2)	Анеуплоидный эмбрион	Правильная интерпретация данных

Условные обозначения:
– Анеуплоидные клетки в эмбрионе;
– Эуплоидные клетки в эмбрионе

ных попытках переноса «свежих» или размороженных эмбрионов; при наличии тяжелых нарушений сперматогенеза у мужчин.

Перенос мозаичного эмбриона в программах ВРТ

В 2015 г. Greco E. et al. впервые сообщили о рождении здорового ребенка после переноса мозаичного эмбриона [10]. Результаты последующих исследований показали, что перенос мозаичных эмбрионов приводит к снижению частоты имплантации и повышению риска самопроизвольного прерывания беременности по сравнению с переносом эуплоидных эмбрионов [22]. Согласно данным PGDIS, в программе ВРТ для переноса более предпочтительны эмбрионы с моносомией, чем с трисомией, даже учитывая, что такие эмбрионы могут быть нежизнеспособны (кроме 45, X). При переносе эмбриона с трисомией по одной хромосоме необходимо учитывать степень мозаицизма и специфику самой хромосомы. Для переноса наиболее предпочтительными кандидатами служат эмбрионы с трисомией по хромосомам 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 19, 20, 22, X, Y. Беременность, наступившая после переноса бластоцисты с трисомией по хромосомам 2, 7, 16, ассоциирована с повышенным риском задержки внутриутробного развития плода. В программе ВРТ не рекомендовано выполнять перенос эмбрионов с мозаичной трисомией по хромосомам 13 (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) и 21 (синдром Дауна) [23]. Стоит отметить, что мозаичные эмбрионы могут быть единственными эмбрионами, доступными для переноса. Несмотря на то что в исследовании Munne et al. было показано, что частота наступления беременности отличается при переносе эуплоидного и мозаичного эмбрионов (63 и 37% соответственно); эмбрионы с содержанием мозаичных клеток, не превышающим 50%, имеют более благоприятный прогноз в отношении наступления и развития беременности, чем эмбрионы с высоким уровнем мозаицизма [24, 25]. Тем не менее описаны и обратные ситуации, когда при переносе эуплоидного эмбриона по результатам ПГТ-А беременность прерывалась на ранних сроках или заканчивалась рождением ребенка с хромосомными нарушениями [26]. Таким образом, стоит подчеркнуть, что к результату ПГТ-А стоит относиться крайне дифференцированно, так как образец клеток, полученный при биопсии трофэктодермы, не всегда соответствует всему эмбриону.

Материалы и методы

На базе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им проф. Б.В. Леонова и лаборатории молекулярно-генетических методов было проведено исследование, включающее анализ трофэктодермы 17 эмбрионов, не подлежащих переносу в полость матки, с помощью метода NGS. Оплодотворение ооцитов проводилось методом ИКСИ, после чего оплодотворенные клетки были перенесены в культуральную среду CSCM (Irvine Sc., США) с целью дальнейшего культивирования. Оценку наступления стадии двух пронуклеусов (формирования зиготы) проводили через 14–16 ч после оплодотворения. Все этапы культивирования проводили в мультигазовых инкубаторах COOK (Ирландия) в каплях по 25 мкл под маслом (Irvine Sc., USA). Среду CSCM (Irvine Sc., США) не меняли в течение 5 суток культивирования. На 5-е сутки после оплодотворения была проведена процедура биопсии трофэктодермы с последующей криоконсервацией биопсированных эмбрионов. Полученные клетки трофэктодермы были перенесены в пробирки типа Эппендорф, содержащие лизирующий буфер, для проведения молекулярно-генетической диагностики исследуемых образцов. Процедура ПГТ-А состояла из нескольких этапов: на первом этапе были проведены полногеномная амплификация и подготовка библиотеки для нанесения на чип. Для создания библиотеки к фрагментам ДНК присоединялись специальные молекулярные метки-баркоды, уникальные для каждого образца в постановке. Далее было выполнено ионное полупроводниковое секвенирование с последующим биоинформатическим анализом результатов и подготовкой заключения на основании полученных данных согласно стандартной методике ПГТ-А [27].

Результаты

Согласно результатам, полученным в ходе проведения NGS, было обнаружено, что все эмбрионы, включенные в настоящее исследование, соответствовали анеуплоидным и не были рекомендованы к переносу. После получения разрешения супружеской пары на использование эмбрионов в научных целях и подписания необходимых заявлений анеуплоидные эмбрионы в условиях эмбриологической лаборатории были разделены с помощью лазера и микроманипулятора на 3 части: ВКМ, образец трофэктодермы № 1, образец трофэктодермы № 2. Полученные клетки, соответствующие трем частям анализируемых анеуплоидных эмбрионов, согласно результатам ранее проведенной общей биопсии трофэктодермы, были отправлены на повторный анализ с помощью метода NGS. У 15 эмбрионов хромосомный набор в исходном образце клеток трофэктодермы совпадал с образцами клеток, полученными при разделении эмбриона на три части. Однако у двух эмбрионов были обнаружены дополнительные хромосомные нарушения в образце клеток из ВКМ и трофэктодермы № 1 и № 2, представленные на рисунках 1 и 2. У эмбриона № 1 при проведении NGS были обнаружены дополнительные хромосомные нарушения, не детектированные в общем образце клеток трофэктодермы (рис. 1). Клетки из ВКМ у эмбриона № 1 содержали делецию и дупликацию по одной из хромосом, а в образце трофэктодермы № 2 была обнаружена моносомия.

В образце клеток ВКМ, полученном у эмбриона № 2, были также обнаружены дополнительные хромосомные перестройки, не описанные в результатах NGS клеток общей трофэктодермы. По одной из хромосом была обнаружена дупликация, представленная на рисунке 2.

Рис. 1. Результат высокопроизводительного секвенирования (NGS) образца клеток ВКМ, трофэктодермы общей, трофэктодермы № 1 и трофэктодермы № 2 у эмбриона № 1

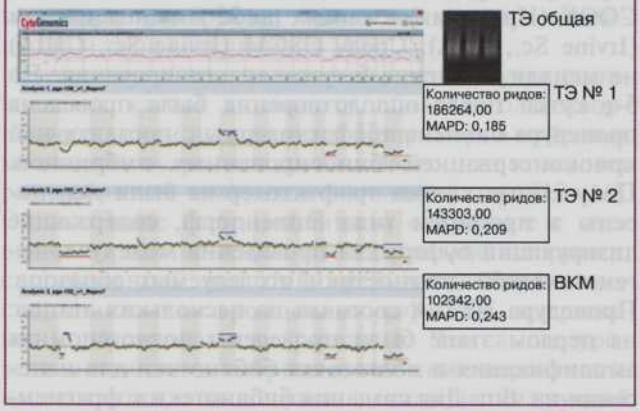
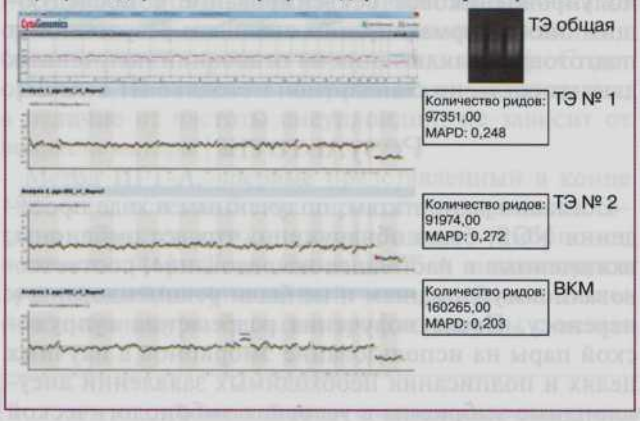


Рис. 2. Результат высокопроизводительного секвенирования (NGS) образца клеток ВКМ, трофэктодермы общей, трофэктодермы № 1 и трофэктодермы № 2 у эмбриона № 2



Полученные данные еще раз подтверждают, что биопсия части трофэктодермы может быть нерепрезентативной относительно всех клеток трофэктодермы и ВКМ. Таким образом, несмотря на то, что в настоящее время разработаны рекомендации по оптимизации выбора мозаичных эмбрионов для переноса в программах ВРТ, до сих пор остается ряд нерешенных вопросов. Один из них – адекватная и полная диагностика мозаицизма в эмбрионах. Ограничения в диагностике связаны с методами получения биологического материала для генетического анализа, который зачастую не позволяет достоверно оценить наличие мозаицизма у анализируемого эмбриона.

Обсуждение

Одна из основных причин неправильной интерпретации результатов ПГТ-А заключается в наличии хромосомного мозаицизма. Хромосомный мозаицизм может встречаться у эмбрионов во время преимплантационного периода, однако в течение первых трех дней культивирования частота появления таких ошибок наиболее высокая, и по мере дальнейшего развития эмбрион способен самостоятельно компенсировать данные нарушения [2].

Наличие мозаицизма в клетках эмбриона может быть обнаружено с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ*, полимеразной цепной реакции, сравнительной геномной гибридизации с использованием микроматриц (a-CGH) и методом NGS [28]. Технология NGS является наиболее специфичной и чувствительной методикой в отношении диагностики мозаицизма в эмбрионе, так как частота выявления данных нарушений при проведении NGS наиболее высокая по сравнению с a-CGH и составляет 10 и 3% соответственно [29]. Учитывая, что в литературе описаны случаи рождения детей со сбалансированным кариотипом после переноса мозаичных эмбрионов в программе ВРТ, наличие менее 50% анеуплоидных клеток при биопсии трофэктодермы у эмбриона на ранних стадиях преимплантационного развития имеет благоприятный прогноз в отношении дальнейшего наступления беременности [1, 10]. Однако существуют обратные ситуации, когда при более детальном анализе в эмбрионе могут быть обнаружены дополнительные хромосомные нарушения, влияющие на потенциал имплантации и дальнейшего развития эмбриона. Для снижения риска ложноотрицательных результатов проведение ПГТ-А рекомендовано выполнять на 5-е сутки после оплодотворения, когда частота выявления мозаицизма минимальна вследствие естественной элиминации эмбрионов с хромосомными аберрациями. Несмотря на то что не разработана методика, позволяющая решить проблему мозаицизма, активно изучаются дополнительные, перспективные маркеры, позволяющие повысить точность диагностики хромосомных аномалий у эмбриона при помощи ПГТ-А. Согласно результатам исследований данные, полученные при кариотипировании образцов внутриполостной жидкости бластоцисты и клеток трофэктодермы, совпадают. Фракция внеклеточной ДНК, идентифицированной во внутриполостной жидкости бластоцисты, позволяет проводить тестирование моногенных мутаций и, возможно, позволит в будущем решить ряд вопросов диагностики хромосомного мозаицизма [30, 31]. В исследовании Palini et al. (2013) было продемонстрировано, что во внутриполостную жидкость бластоцисты внеклеточная ДНК секретируется из клеток, подвергающихся апоптозу. Тем не менее неизвестно, попадает ли во внутриполостную жидкость ДНК всех клеток (и с эуплоидным, и с анеуплоидным набором хромосом) и зависит ли секреция внеклеточной ДНК от локализации клеток (ВКМ или трофэктодерма) [32]. Таким образом, вопрос применения внутриполостной жидкости бластоцисты в качестве нового источника материала для анализа хромосомного статуса эмбриона остается перспективным, но требует дальнейших исследований.

В 2021 г. Shitara et al. опубликовали результаты исследования по изучению внеклеточной ДНК в культуральной среде в качестве биомаркера хромосомного набора эмбриона. В исследование были включены 20 криоконсервированных бластоцист, полученных от 12 супружеских пар. На 6-е сутки после оплодотворения была выполнена биопсия трофэктодермы эмбриона. У эмбрионов на 6-е сутки была собрана культуральная среда для

анализа внеклеточной ДНК методом NGS. После биопсии эмбрионы культивировались до 10 суток с последующим проведением NGS на 5 образцах 8-дневных эмбрионов, 5 образцах 9-дневных эмбрионов и 10 образцах 10-дневных эмбрионов. В зависимости от результатов биопсии трофэктодермы, анализа внеклеточной ДНК и полногеномной амплификации эмбрионов, культивируемых более 6 суток, все образцы были разделены на эуплоидные (группа I), анеуплоидные (группа II) и мозаичные эмбрионы (группа III). Было обнаружено, что чувствительность диагностики анеуплоидии неинвазивным методом определения внеклеточной ДНК в культуральной среде эмбриона составляет 100%, специфичность – 87,5%, что превышало аналогичные показатели при тестировании трофэктодермы (чувствительность – 87,5%, специфичность – 77,8%) [33]. Таким образом, определение внеклеточной ДНК в культуральной среде для диагностики хромосомного статуса эмбриона является высокоточной, неинвазивной и многообещающей технологией, требующей дальнейшего изучения.

Учитывая, что ПГТ-А в настоящий момент широко применяется и является отработанным, автоматизируемым методом, сочетающим в себе все основные качества наиболее объективных способов диагностики, правильная интерпретация полученных данных крайне важна. Стоит подчеркнуть, что в программах ВРТ при переносе эуплоидной бластоцисты и наступлении развивающейся беременности рекомендовано обязательное проведение скрининга I триместра на сроке 11–13 недель гестации. Скрининг I триместра включает в себя измерение толщины воротникового пространства с помощью аппарата УЗИ и исследование биохимических маркеров крови (хорионического гонадтропина, PAPP-A) с последующим индивидуальным анализом риска рождения ребенка с хромосомными нарушениями [34]. Пациенткам с высоким риском анеуплоидии плода по данным скрининга I триместра рекомендованы консультация врача-генетика и проведение пренатальной диагностики, включающей биопсию ворсин хориона или амниоцентез в зависимости от срока гестации. Для исключения анеуплоидии плода супружеской паре может быть дополнительно предложено проведение неинвазивного пренатального скрининга.

Результаты данного исследования показали, что хромосомный набор клеток, полученных из разных структур эмбриона, может отличаться. Эмбрионы с хромосомным мозаицизмом, с одной стороны, способны приводить к рождению здоровых детей со сбалансированным кариотипом, с другой стороны, в зависимости от степени и типа мозаицизма могут стать причиной потери беременности или рождения детей с пороками развития, задержкой роста или умственной отсталостью [35].

Заключение

Таким образом, проведение ПГТ-А не всегда гарантирует перенос эуплоидной бластоцисты, даже несмотря на неоспоримые преимущества данного метода в профилактике хромосомной патологии. Полученные данные подтверждают, что биопсия части трофэктодермы может быть нерепрезентативной относительно всех клеток трофэктодермы и ВКМ.

В настоящий момент активно изучаются дополнительные маркеры и методы диагностики мозаичных эмбрионов; тем не менее, обязательное проведение пренатального скрининга I триместра у пациенток с беременностью, наступившей после переноса эуплоидного эмбриона по результатам ПГТ-А, позволяет не только получить информацию об аномальной беременности, но и подготовиться к своевременной хирургической коррекции выявленных пороков.

Литература/References

1. *McCoy R.C.* Mosaicism in preimplantation human embryos: when chromosomal abnormalities are the norm. Trends Genet. 2017; 33(7): 448-63. https://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2017.04.001.
2. *Taylor T.H., Gitlin S.A., Patrick J.L., Crain J.L., Wilson J.M., Griffin D.K.* The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. Hum. Reprod. Update. 2014; 20(4): 571-81. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu016.
3. *Capalbo A., Bono S., Spizzichino L., Biricik A., Baldi M., Colamaria S.* et al. Sequential comprehensive chromosome analysis on polar bodies, blastomeres and trophoblast: insights into female meiotic errors and chromosomal segregation in the preimplantation window of embryo development. Hum. Reprod. 2013; 28(2): 509-18. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/des394.
4. *Munné S., Blazek J., Large M., Martinez-Ortiz P.A., Nisson H., Liu E.* et al. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. Fertil. Steril. 2017; 108(1): 62-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.002.
5. *Popovic M., Dhaenens L., Boel A., Menten B., Heindryckx B.* Chromosomal mosaicism in human blastocysts: the ultimate diagnostic dilemma. Hum. Reprod. Update. 2020; 26(3): 313-34. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz050. Erratum in: Hum. Reprod. Update. 2020; 26(3): 450-1.
6. *Малышева О.В., Бичевая Н.К., Гзгзян А.М., Глотов О.С., Кинунен А.А., Лобенская А.Ю., Мекина И.Д., Полякова И.В., Пуппо И.Л., Сайфитдинова А.Ф., Щербак С.Г., Коган И.Ю.* Технологические платформы преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии: сравнительная эффективность диагностики хромосомной патологии. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 65-71. [Malysheva O.V., Bichevaya N.K., Gzgzyan A.M., Glotov O.S., Kinunen A.A., Lobenskaya A.Yu., Mekina I.D., Polyakova I.V., Puppo I.L., Saifitdinova A.F., Shcherbak S.G., Kogan I.Yu. Technological platforms for preimplantation genetic testing for aneuplody: comparative effectiveness of diagnosing chromosomal abnormalities. Obsteterics and Gynecology. 2020; 4: 65-71. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.65-71.
7. *Vera-Rodriguez M., Rubio C.* Assessing the true incidence of mosaicism in preimplantation embryos. Fertil. Steril. 2017; 107(5): 1107-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.019.
8. *Chuang T.H., Chang Y.P., Lee M.J., Wang H.L., Lai H.H., Chen S.U.* The incidence of mosaicism for individual chromosome in human blastocysts is correlated with chromosome length. Front. Genet. 2021; 11: 565348. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.565348.
9. Preimplantation Genetic Diagnosis International Society. PGDIS position statement on chromosome mosaicism and preimplantation aneuploidy testing at the blastocyst stage. Available at: https://www. pgdis-position-statement-chromosome-mosaicism-testing date: 2016. Accessed April 5, 2017.

10. *Greco E., Minasi M.G., Fiorentino F.* Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. N. Engl. J. Med. 2015; 373(21): 2089-90. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1500421.
11. *Spinella F., Fiorentino F., Biricik A., Bono S., Ruberti A., Cotroneo E.* et al. Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments. Fertil. Steril. 2018; 109(1): 77-83. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.025.
12. *Besser A.G., Mounts E.L.* Counselling considerations for chromosomal mosaicism detected by preimplantation genetic screening. Reprod. Biomed. Online. 2017; 34(4): 369-74. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.003.
13. *Карандашева К.О., Пащенко М.С., Демина Н.А., Акимова И.А., Макиенко О.Н., Петухова М.С., Бессонова Л.А., Анисимова И.В., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Кузнецова Е.Б.* Соматический мозаицизм при нейрофиброматозе первого типа. Медицинская генетика. 2019; 18(5): 28-36. [Karandasheva K.O., Paschenko M.S., Demina N.A., Akimova I.A., Makienko O.N., Petukhova M.S., Bessonova L.A., Anisimova I.V., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V., Kuznetsova E.B. Somatic mosaicism in first type neurofibromatosis. Medical genetics. 2019; 18(5): 28-36. (in Russian)].
14. *D'Gama A.M., Walsh C.A.* Somatic mosaicism and neurodevelopmental disease. Nat. Neurosci. 2018; 21(11): 1504-14. https://dx.doi.org/10.1038/s41593-018-0257-3.
15. *Sekhon L., Feuerstein J., Nazem T.G., Briton-Jones C., Lee J.A., Grunfeld L.* et al. The incidence of mosaicism is not associated with advanced maternal age or diminished ovarian reserve. Fertil. Steril. 2017; 108(3): e217. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.643.
16. *Александрова Н.В., Шубина Е.С., Екимов А.Н., Кодылева Т.А., Мукосей И.С., Макарова Н.П., Кулакова Е.В., Левков Л.А., Барков И.Ю., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т.* Сравнение результатов преимплантационного генетического скрининга, проведенного методами CGH и NGS. Молекулярная биология. 2017; 51(2): 308-13. [Alexandrova N.V., Shubina E.S., Ekimov A.N., Kodyleva T.A., Mukosey I.S., Makarova N.P., Kulakova E.V., Levkov L.A., Barkov I.Yu., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Comparison of CGH and NGS preimplantation genetic screening results. Molecular biology. 2017; 51(2): 308-13. (in Russian)].
17. *Mastenbroek S., Twisk M., van der Veen F., Repping S.* Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. Hum. Reprod. Update. 2011; 17(4): 454-66. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr003. Erratum in: Hum. Reprod. Update. 2013; 19(2): 206.
18. *Adler A., Lee H.L., McCulloh D.H., Ampeloquio E., Clarke-Williams M., Wertz B.H., Grifo J.* Blastocyst culture selects for euploid embryos: comparison of blastomere and trophectoderm biopsies. Reprod. Biomed. Online. 2014; 28(4): 485-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.11.018.
19. *Краснопольская К.В., Сесина Н.И., Воскобоева Е.Ю.* Использование различных методов биопсии эмбриона для преимплантационного генетического тестирования (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2019; 25(6): 44-50. [Krasnopolskaya K.V., Sesina N.I., Voskoboeva E. Yu. Using various methods of embryo biopsy for preimplantation genetic testing (literature review). Reproduction problems. 2019; 25(6): 44-50. (in Russian)].
20. *Коротченко О.Е., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Кулакова Е.В., Докшукина А.А., Екимов А.Н.* Эффективность преимплантационного генетического скрининга у пациенток с привычным невынашиванием беременности и бесплодием. Акушерство и гинекология. 2018; 3: 64-9. [Korotchenko O.E., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Kulakova E.V., Dokshukina A.A., Ekimov A.N. The effectiveness of preimplantation genetic screening in patients with recurrent miscarriage and infertility. Obstetrics and gynecology. 2018; 3: 64-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.3.64-69.
21. Клинические рекомендации (протокол лечения). Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению), разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» – письмо МЗРФ от 05.03.2019 г. №15-4/ и /2-1913. [Clinical guidelines (treatment protocol) "Female infertility (modern approaches to diagnostics and treatment)", developed in accordance with Article 76 of the Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FL "Protecting the health of citizens in the Russian Federation" – Letter of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation dated 05.03.2019 No. 15-4 / and / 2-1913. (in Russian)].
22. *Abhari S., Kawwass J.F.* Pregnancy and Neonatal Outcomes after Transfer of Mosaic Embryos: A Review. J Clin Med. 2021 Mar 27; 10(7): 1369. https://dx.doi.org/10.3390/jcm10071369.
23. *Gleicher N., Albertini D.F., Barad D.H., Homer H., Modi D., Murtinger M.* et al. The 2019 PGDIS position statement on transfer of mosaic embryos within a context of new information on PGT-A. Reprod. Biol. Endocrinol. 2020; 18(1): 57. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-020-00616-w.
24. *Viotti M., Victor A.R., Barnes F.L., Zouves C.G., Besser A.G., Grifo J.A.* et al. Using outcome data from one thousand mosaic embryo transfers to formulate an embryo ranking system for clinical use. Fertil. Steril. 2021; 115(5): 1212-24. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.041.
25. *Munné S., Spinella F., Grifo J., Zhang J., Beltran M.P., Fragouli E., Fiorentino F.* Clinical outcomes after the transfer of blastocysts characterized as mosaic by high resolution Next Generation Sequencing- further insights. Eur. J. Med. Genet. 2020; 63(2): 103741. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103741.
26. *Maxwell S.M., Colls P., Hodes-Wertz B., McCulloh D.H., McCaffrey C., Wells D.* et al. Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing. Fertil. Steril. 2016; 106(6): 1414-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.017.
27. *Gui B., Zhang Y., Liang B., Kwok Y.K.Y., Lui W.T., Yeung Q.S.Y.* et al. Semiconductor sequencing for preimplantation genetic testing for aneuploidy. J. Vis. Exp. 2019 Aug 25; 150. https://dx.doi.org/10.3791/59273.
28. *Малышева О.В., Бичевая Н.К., Гзгзян А.М., Глотов О.С., Кинунен А.А., Лобенская А.Ю., Мекина И.Д., Полякова И.В., Пуппо И.Л., Сайфитдинова А.Ф., Щербак С.Г., Коган И.Ю.* Технологические платформы преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии: сравнительная эффективность диагностики хромосомной патологии. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 65-71. [Malysheva O.V., Bichevaya N.K., Gzgzyan A.M., Glotov O.S., Kinunen A.A., Lobenskaya A.Yu., Mekina I.D., Polyakova I.V., Puppo I.L., Sayfitdinova A.F., Shcherbak S.G., Kogan I.Yu. Technological platforms for preimplantation genetic testing for aneuploidy: comparative efficiency of diagnosis of chromosomal pathology. Obstetrics and gynecology. 2020; 4: 65-71. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.65-71.
29. *Sachdev N.M., McCulloh D.H., Kramer Y., Keefe D., Grifo J.A.* The reproducibility of trophectoderm biopsies in euploid, aneuploid, and mosaic embryos using independently verified next-generation sequencing (NGS): a pilot study. J. Assist. Reprod. Genet. 2020; 37(3): 559-71. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-01720-x.
30. *Скрябин Н.А., Лебедев И.Н., Артюхова В.Г., Жигалина Д.И., Степанов И.А., Кривощекова Г.В., Светлаков А.В.* Молекулярное кариотипирование внеклеточной ДНК из жидкости бластоцеля как основа неинвазивного преимплантационного генетического скрининга анеуплоидий. Генетика. 2015; 51(11): 1301-7. [Skryabin N.A., Lebedev I.N., Artyukhova V.G., Zhigalina D.I. et al. Molecular karyotyping of extracellular DNA from blastocelial fluid for non-invasive preimplantation genetic screening for aneuploidy. Genetics. 2015; 51(11): 1301-7. (in Russian)].
31. *Qasemi M., Mahdian R., Amidi F.* Cell-free DNA discoveries in human reproductive medicine: providing a new tool for biomarker and genetic assays in ART. J. Assist. Reprod. Genet. 2021; 38(2): 277-88. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-02038-4.
32. *Palini S., Galluzzi L., De Stefani S.., Bianchi M, Wells D., Magnani M., Bulletti C.* Genomic DNA in human blastocoele fluid. Reprod. Biomed. Online. 2013; 26(6): 603-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.02.012.
33. *Shitara A., Takahashi K., Goto M., Takahashi H., Iwasawa T., Onodera Y.* et al. Cell-free DNA in spent culture medium effectively reflects the chromosomal status of embryos following culturing beyond implantation

compared to trophectoderm biopsy. PLoS One. 2021: 16(2): e0246438. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246438.

34. *Шмаков Р.Г., Баев О.Р., Кан Н.Е., Пекарев О.Г., Полушкина Е.С., Клименченко Н.И.* Ведение физиологической беременности: клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 2016; (12, Протоколы.): 20-39. [Shmakov R.G., Baev O.R., Kan N.E., Pekarev O.G., Polushkina E.S., Klimenchenko N.I. Physiological pregnancy management: clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 2016; (12. Protocols.): 20-39. (in Russian)].

35. *Victor A.R., Tyndall J.C., Brake A.J., Lepkowsky L.T., Murphy A.E., Griffin D.K., McCoy R.C., Barnes F.L., Zouves C.G., Viotti M.* One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: exploring when and why they result in healthy pregnancies. Fertil Steril. 2019; 111(2): 280-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.019.

Поступила 18.03.2021
Принята в печать 29.03.2021
Received 18.03.2021
Accepted 29.03.2021

Сведения об авторах:

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-8922-2878. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Екимов Алексей Николаевич, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетических методов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: a_ekimov@oparina4.ru. ORCID: 0000-0001-5029-0462. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кулакова Елена Владимировна, к.м.н, с.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: e_kulakova@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-4433-4163. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: yu_drapkina@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-0545-1607. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сысоева Анастасия Павловна, эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: sysoeva.a.p@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6502-4498. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Краснова Наталья Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ; акушер-гинеколог, репродуктолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: dr.krasnova@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8636-2560. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Калинина Елена Анатольевна, д.м.н, профессор, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-8922-2878. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Natalia P. Makarova, Dr. Biol. Sci., Senior Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-8922-2878. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Alexey N. Ekimov, Clinical Geneticist at the Molecular Genetics Laboratory, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: a_ekimov@oparina4.ru. ORCID: 0000-0001-5029-0462. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Elena V. Kulakova, Ph.D., Senior Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: e_kulakova@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-4433-4163. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Yulia S. Drapkina, Ph.D., Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility. Professor B.V. Leonov, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: yu_drapkina@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-0545-1607. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Anastasia P. Sysoeva, Embryologist at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: sysoeva.a.p@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6502-4498. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Natalya A. Krasnova, Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist at the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: dr.krasnova@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8636-2560. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Elena A. Kalinina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-8922-2878. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

А.Ю. РОМАНОВ, Е.А. РОМАНОВ, Н.П. МАКАРОВА, Н.В. ДОЛГУШИНА

ВЛИЯНИЕ КОНТРОЛИРУЕМОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ВИБРАЦИИ НА ЧАСТОТУ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ООЦИТОВ И ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПЕРВЫХ ПЯТИ СУТОК КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель. *Оценить влияние контролируемой механической микровибрации на частоту оплодотворения ооцитов и эмбриональное развитие первых пяти суток культивирования.*

Материалы и методы. *В группе микровибрации была проведена оценка качества 952 эмбрионов, полученных от 166 пациенток. В контрольной группе была проведена оценка качества 3369 эмбрионов, полученных от 757 пациенток. При культивировании в условиях механической микровибрации инкубатор помещали на платформу ArisTT180-s (K&S Advanced Systems Ltd, Израиль) в режиме активной вибрации с частотой 40 Гц в течение 30 секунд с интервалом покоя 30 минут.*

Результаты. *При культивировании в условиях контролируемой механической микровибрации повышалось число эмбрионов первой и пятой степеней развития (по классификации Гарднера), эмбрионов классов АА и ВА. Частота криоконсервации эмбрионов была в 1,22 раза выше в группе микровибрации по сравнению с контрольной группой. Среднее число криоконсервированных эмбрионов составило 1 (0–3) у пациенток группы микровибрации и 0 (0–2) у пациенток контрольной группы (p=0,003).*

Заключение. *Применение контролируемой механической микровибрации при оплодотворении ооцитов и культивировании эмбрионов приводит к повышению качества эмбрионов на 5-е сутки культивирования и к значительному повышению возможности получения эмбрионов, пригодных для криоконсервации.*

Ключевые слова: *ЭКО, ВРТ, микровибрация, эмбрион, бесплодие, беременность.*

Вклад авторов. Романов А.Ю.: клиническая часть работы, обзор по теме публикации, написание работы; Макарова Н.П., Романов Е.А.: эмбриологическая часть работы; Долгушина Н.В.: разработка дизайна исследования, статистический анализ данных, окончательное утверждение версии для публикации.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование. Работа выполнена в рамках стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (Конкурс СП-2019).

Для цитирования: Романов А.Ю., Романов Е.А., Макарова Н.П., Долгушина Н.В. Влияние контролируемой механической вибрации на частоту оплодотворения ооцитов и эмбриональное развитие первых пяти суток культивирования. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 152-157
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.152-157

© A group of authors, 2021

A.YU. ROMANOV, E.A. ROMANOV, N.P. MAKAROVA, N.V. DOLGUSHINA

INFLUENCE OF CONTROLLED MECHANICAL MICROVIBRATION ON THE OOCYTE FERTILIZATION AND EMBRYO DURING THE FIRST FIVE DAYS OF DEVELOPMENT

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective. *To evaluate the influence of controlled mechanical microvibration on oocyte fertilization rate and embryo during the first five days of development.*

Materials and methods. *The quality of 952 embryos obtained from 166 patients was evaluated in the microvibration group. The quality of 3369 embryos obtained from 757 patients was assessed in the control group. In the microvibration group, the incubator was placed on the ArisTT180-s platform (K&S Advanced Systems Ltd, Israel) in the active vibration mode with a frequency of 40 Hz for 30 seconds with intervals of 30 minutes.*

Results. *The number of embryos scored as grades one and five (according to Gardner's classification), with grades AA and BA increased during the cultivation under the conditions of controlled mechanical microvibration. The rate of embryo cryopreservation was 1.22 times higher in the microvibration group in comparison with the control group. The average number of cryopreserved embryos was 1 (0 – 3) in patients of the microvibration group and 0 (0 – 2) in patients of the control group (p=0.003).*

Conclusion. *Controlled mechanical microvibration can be used in oocyte fertilization and cultivation of embryos to increase the quality of embryos on the fifth day of cultivation and to improve the possibility of obtaining embryos suitable for cryopreservation.*

Keywords: *IVF, ART, microvibration, embryo, infertility, pregnancy.*

Authors' contributions. Romanov A.Yu.: clinical work, literature review, writing the text of the article; Makarova N.P., Romanov E.A.: embryological work; Dolgushina N.V.: development of the study design, statistical data analysis, approval of the final version of the article.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interests.
Financing. The work was performed under the grant of the President of the Russian Federation for young scientists and graduate students (2019).

For citation: Romanov A.Yu., Romanov E.A., Makarova N.P., Dolgushina N.V. Influence of controlled mechanical microvibration on the oocyte fertilization and embryo during the first five days of development. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2021; 7: 152-157 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.152-157

Подбор параметров культивирования эмбрионов человека имеет важное значение в развитии программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в России и за рубежом [1–4]. При культивировании в условиях эмбриологической лаборатории эмбрион находится в условиях, которые отличаются от естественных. К ним можно отнести pH среды, температуру, газовый состав среды, воздействие естественного и искусственного света [5]. В последние годы были достигнуты значительные успехи в развитии эмбриологии, в том числе связанные с оптимизацией рутинных условий культивирования эмбрионов [6–8]. Тем не менее ряд условий *in vitro* по-прежнему в значительной степени отличается от условий *in vivo* [9–12]

В организме матери сокращения стенки маточной трубы вместе с сокращениями ворсинок слизистой оболочки позволяют обеспечить динамическое взаимодействие эмбриона и его микроокружения [13–15]. Также данные процессы направлены на обеспечение диффузии питательных веществ. Все вышеперечисленное оказывает значимое влияние на преимплантационное развитие эмбриона [16, 17].

Комбинация рутинных условий культивирования эмбрионов с применением систем культивирования с контролируемой механической микровибрацией (КММВ) может стать новым подходом к повышению эффективности программ ВРТ [16, 18, 19].

Цель исследования: оценить влияние КММВ на частоту оплодотворения ооцитов и преимплантационное развитие эмбрионов.

Материалы и методы

В исследование включены 923 супружеские пары в возрасте 18–45 лет, обследованные в соответствии с приказом Минздрава Российской Федерации от 30.08.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [20]. В группе микровибрации была проведена оценка качества 952 эмбрионов (1119 ооцит-кумулюсных комплексов), полученных от 166 пациенток. В контрольной группе была проведена оценка качества 3369 эмбрионов (3886 ооцит-кумулюсных комплексов), полученных от 757 пациенток. Неоплодотворенные или аномально оплодотворенные ооциты не учитывали при проведении анализа (за исключением оценки частоты оплодотворения). В исследование не были включены пациентки, чьи программы включали использование донорских ооцитов.

Пациентки, включенные в исследование, не различались по возрасту (34 (31–39) против 35 (32–41) лет, p=0,69) и индексу массы тела (23,2 (3,8) против 23,3 (4,3) кг/м^2 в группе микровибрации и в контрольной группе соответственно).

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Стимуляция функции яичников проводилась по протоколу с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или человеческого менопаузального гонадотропина. Введение антагониста ГнРГ с целью профилактики преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) начинали при достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм. Триггер овуляции вводили при достижении лидирующими фолликулами диаметра 19 мм. В качестве триггера овуляции использовали хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) (8000–10 000 МЕ однократно) или комбинацию ХГЧ с агонистом ГнРГ. Трансвагинальную пункцию фолликулов под ультразвуковым контролем проводили через 36 ч после введения триггера овуляции [21].

Эмбрионы культивировали в индивидуальных каплях культуральной среды Irvine CSC (Fujifilm, США) равного объема (25 мкл) в течение 5 дней в смешанной атмосфере $N_2/O_2/CO_2$ (89/5/6%). При культивировании в условиях КММВ инкубатор MINC Benchtop Mini Incubator (COOK, США) помещали на платформу ArisTT180-s (K&S Advanced Systems Ltd, Израиль). Использовали следующие параметры: частота – 40 Гц, продолжительность 30 секунд, интервал 30 минут.

Оценивали частоту оплодотворения ооцитов, качество эмбрионов на 5-е сутки развития по классификации Гарднера [22], частоту криоконсервации и число криоконсервированных эмбрионов.

Статистический анализ

Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет статистических программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино–Пирсона. Для параметрических данных рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, использовали *t*-test. Для непараметрических количественных данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах, использовали тест Манна–Уитни. Для качественных данных рассчитывали абсолютное значение и проценты, использовали точный тест Фишера, отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Частота оплодотворения в группе микровибрации составила 85,1% (952/1119) против 86,7% (3369/3886) в контрольной группе ($p=0,17$; ОШ=0,87; 95% ДИ=0,72–1,06).

Для оценки влияния КММВ на развитие эмбрионов первых пяти суток культивирования было проанализировано качество всех эмбрионов пятых суток развития в соответствующих группах. При детальном анализе были выявлены следующие особенности. Морулу сформировали 66,6% (634/952) эмбрионов группы микровибрации и 64,3% (2166/3369) эмбрионов контрольной группы ($p=0,20$; ОШ=1,11; 95% ДИ=0,95–1,29). Доля полученных бластоцист составила 43,1% в группе микровибрации и 41,9% в контрольной группе ($p=0,51$; ОШ=1,05; 95% ДИ=0,91–1,22).

При культивировании в условиях КММВ (табл. 1) на 1,2% повышалось число эмбрионов первой степени развития ($p=0,004$; ОШ=2,39; 95% ДИ=1,35–4,23) и на 0,8% – число эмбрионов пятой степени развития ($p=0,08$; ОШ=1,70; 95% ДИ=0,98–2,94) (табл. 2). Таким образом, можно предположить, что микровибрация оказывает положительное влияние на быстро/своевременно развивающиеся эмбрионы и отрицательное влияние на эмбрионы низкого качества. При оценке качества внутренней клеточной массы и трофэктодермы было показано, что в группе микровибрации было на 2,6% больше эмбрионов класса АА ($p=0,09$; ОШ=1,16; 95% ДИ=0,98–1,38) и на 1,3% больше эмбрионов класса ВА ($p=0,03$; ОШ=1,63; 95% ДИ=1,08–2,46), чем в группе контроля (табл. 2).

У 98 (59,0%) пациенток группы микровибрации и 367 (48,5%) пациенток контрольной группы после переноса эмбриона в полость матки была произведена криоконсервация одного или нескольких эмбрионов ($p=0,02$). ОШ вероятности криоконсервации эмбрионов в зависимости от проведения КММВ составило 1,53 (95% ДИ 1,09–2,15). Среднее число криоконсервированных эмбрионов составило 1 (0–3) у пациенток микровибрации и 0 (0–2) у пациенток контрольной группы ($p=0,003$). Среднее число криоконсервированных эмбрионов у пациенток с произведенной криоконсервацией эмбрионов составило 3 (1–4) у пациенток микровибрации и 2 (1–4) у пациенток контрольной группы ($p=0,052$).

Обсуждение

В данном исследовании мы провели сравнительный анализ оценки частоты оплодотворения ооцитов и эмбрионального развития первых пяти суток культивирования в зависимости от условий культивирования. Пациентки, включенные в исследо-

Таблица 1. Изменение качества эмбрионов (по классификации Гарднера) при культивировании в условиях КММВ

Бластоциста		Степень развития бластоцисты						Всего
ВКМ	ТЭ	1	2	3	4	5	6	
A	A	0,5%*	0,2%	1,2%	0,2%	0,6%*	0,0%	2,6%*
A	B	0,1%	-0,3%	-0,2%	-0,9%	0,0%	0,0%	-1,3%
A	C	0,1%		0,0%	0,1%	0,0%		0,2%
B	A		-0,1%	0,5%	1,0%	0,0%	0,0%	1,3%*
B	B	0,0%	-0,5%*	-0,2%	-0,5%	0,3%	0,1%	-0,9%
B	C		0,1%	0,0%	-0,3%			-0,2%
C	A							0,0%
C	B			0,2%	0,0%			0,2%
C	C	0,6%*	-0,3%	-0,8%*	-0,2%	0,0%		-0,8%
Всего		1,2%*	-0,9%	0,7%	-0,6%	0,8%*	0,0%	1,2%
Кавитирующая морула		0,6%	Морула	0,6%	Отдельные бластомеры	-1,8%	Деградация эмбриона	-0,5%

ВКМ – внутриклеточная масса, ТЭ – трофэктодерма.

Разница долей (группа микровибрации минус группа контроля) рассчитана для каждого морфологического класса эмбриона (при числе эмбрионов данного класса более 5 в каждой группе). * – $p<0,05$; * – $p<0,1$.

вание, не различались по возрасту, индексу массы тела и клинико-анамнестическим данным.

В литературе присутствуют противоречивые данные о влиянии КММВ на оплодотворение ооцитов человека при культивировании в программах ВРТ [23–25]. Средняя частота оплодотворения не различалась в группах сравнения в общей когорте пациенток, включенных в исследование. Таким образом, в дальнейших исследованиях актуально изучение влияния систем культивирования на частоту оплодотворения у пациенток с низкой частотой оплодотворения и с недостаточным числом получаемых ооцитов.

Для оценки влияния КММВ на развитие эмбрионов первых пяти суток культивирования было проанализировано качество всех эмбрионов 5-х суток развития в соответствующих группах. Частота развития эмбриона до стадии морулы и бластоцисты не различалась в группах сравнения. Сходные данные были получены в исследовании Hur Y.S. et al. (2013) [26] ($p < 0.05$, тогда как в исследованиях Isachenko E. et al. (2010) и Isachenko V. et al. (2017) микровибрация приводила у значительному повышению качества эмбрионов [16, 27]. При культивировании в условиях КММВ повышалось число эмбрионов 1-й и 5-й степеней развития, эмбрионов классов АА и ВА. Таким образом, можно предположить, что микровибрация оказывает положительное влияние на быстро/своевременно развивающиеся эмбрионы и отрицательное влияние на эмбрионы низкого качества.

Учитывая невысокую эффективность программ ВРТ в расчете на один перенос эмбриона, крайне важное значение при проведении программы ВРТ приобретает возможность криоконсервации эмбрионов высокого морфологического класса для

Таблица 2. Качество эмбрионов на пятые сутки культивирования

Бластоциста		Степень развития бластоцисты						Всего
ВКМ	ТЭ	1	2	3	4	5	6	
Микровибрация								
A	A	8	20	50	140	11	0	229
A	B	1	3	23	27	2	0	56
A	C	1	0	0	2	0	0	3
B	A	0	1	11	21	1	0	34
B	B	0	3	24	16	5	1	49
B	C	0	3	3	1	0	0	7
C	A	0	0	0	0	0	0	0
C	B	0	0	2	0	0	0	2
C	C	10	9	7	4	0	0	30
Всего		20	39	120	211	19	1	410
Кавитирующая морула		65	Морула	159	Отдельные бластомеры	236	Деградация эмбриона	82
Контроль								
A	A	12	63	137	489	19	1	721
A	B	1	21	89	125	6	1	243
A	C	0	0	0	3	1	0	4
B	A	0	7	23	40	4	1	75
B	B	1	29	89	74	9	0	202
B	C	0	8	10	13	0	0	31
C	A	0	0	0	0	0	0	0
C	B	0	0	0	1	0	0	1
C	C	16	40	52	22	1	0	131
Всего		30	168	400	767	40	3	1408
Кавитирующая морула		213	Морула	545	Отдельные бластомеры	899	Деградация эмбриона	304

ВКМ – внутриклеточная масса, ТЭ – трофэктодерма.

проведения последующего криопереноса. Частота криоконсервации эмбрионов была в 1,22 раза выше в группе микровибрации по сравнению с контрольной группой. Среднее число криоконсервированных эмбрионов также было выше в группе микровибрации. Таким образом, культивирование эмбрионов в условиях КММВ позволяет повысить эффективность программ ВРТ за счет увеличения числа криоконсервированных эмбрионов.

Заключение

Применение КММВ не влияет на частоту оплодотворения ооцитов в программах ВРТ, однако позволяет оптимизировать условия культивирования эмбрионов человека и повысить эффективность эмбриологического этапа программ ВРТ. Тем не менее для рутинного применения данной методики необходимы дальнейшие исследования с проспективным дизайном и оценкой отдаленных исходов.

Литература/References

1. *Шафеи Р.А., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю., Макарова Н.П., Долгушина Н.В., Семенова М.Л.* Хетчинг бластоцисты у человека. Онтогенез. 2017; 48(1): 8-20. [Shafei R.A., Syrkasheva A.G., Romanov A.Y., Makarova N.P., Dolgushina N. V., Semenova M.L. Blastocyst hatching in humans. Oncogenez. 2017; 48(1): 8-20 (in Russian)].
2. *Романов А.Ю., Ковальская Е.В., Макарова Н.П., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В.* Использование цейтраферной съемки для оценки качества эмбрионов человека в программах экстракорпорального оплодотворения. Цитология. 2017; 59(7): 462-6. [Romanov A.Yu., Kovalskaya E.V., Makarova N.P., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. Embryo quality assessment by evaluation of morphokinetics of the human embryos in assisted reproduction. Cytology. 2017; 59(7):462-6. (in Russian)].
3. *Ибрагимова Э.О., Долгушина Н.В., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю., Языкова О.И., Макарова Н.П.* Роль вспомогательного хетчинга в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий: обзор литературы. Гинекология. 2016; 18(2): 44-7. [Ibragimova E.O., Dolgushina N.V., Syrkasheva A.G., Romanov A.Yu., Yazikova O.I., Makarova N.P. The role of assisted hatching in in vitro fertilization cycles: a literature review. Gynekology. 2016; 18(2): 44-7. [(in Russian)].
4. *Долгушина Н.В., Ибрагимова Э.О., Романов А.Ю., Макарова Н.П., Довгань А.А., Сыркашева А.Г., Калинина Е.А.* Роль проназного хетчинга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2018; 3: 70-5. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.3.70-74 [Dolgushina N.V., Ibragimova E.O., Romanov A.Yu., Makarova N.P., Dovgan A.A., Syrkasheva A.G. et al. Role of pronase hatching in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs. Obstetrics and gynecology. 2018; 3: 70-5. (in Russian)].
5. *Ковальская Е.В., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю., Макарова Н.П., Долгушина Н.В.* Современные представления о компактизации эмбрионов человека в условиях in vitro. Технологии живых систем. 2017; 1: 25-35. [Kovalskaya E.V., Syrkasheva A.G., Romanov A.Yu., Makarova N.P., Dolgushina N.V. Modern views on the compaction of the human embryo in vitro. Living systems technologies. 2017; 1: 25-35. (in Russian)].
6. *Biggers J.D., Summers M.C.* Choosing a culture medium: making informed choices. Fertil. Steril. 2008; 90(3): 473-83. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.010.
7. *Loutradis D., Drakakis P., Kallianidis K., Sofikitis N., Kallipolitis G., Milingos S.* et al. Biological factors in culture media affecting in vitro fertilization, preimplantation embryo development, and implantation. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2000; 900: 325-35. https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06245.x.
8. *Chronopoulou E., Harper J.C.* IVF culture media: past, present and future. Hum. Reprod. Update. 2015; 21(1): 39-55. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu040.
9. *Brison D.R., Houghton F.D., Falconer D., Roberts S.A., Hawkhead J., Humpherson P.G.* et al. Identification of viable embryos in IVF by non-invasive measurement of amino acid turnover. Hum. Reprod. 2004; 19(10): 2319-24. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh409.
10. *Thompson J.G.* Culture without the petri-dish. Theriogenology. 2007; 67(1): 16-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.09.016.
11. *Gardner D.K., Lane M.* Ex vivo early embryo development and effects on gene expression and imprinting. Reprod. Fertil. Dev. 2005; 17(3): 361-70. https://dx.doi.org/10.1071/rd04103.
12. *Isachenko V., Maettner R., Sterzik K., Strehler E., Kreinberg R., Hancke K.* et al. In-vitro culture of human embryos with mechanical micro-vibration increases implantation rates. Reprod. Biomed. Online. 2011; 22(6): 536-44. 1 https://dx.doi.org/0.1016/j.rbmo.2011.02.006.
13. *Muglia U., Motta P.M.* A new morpho-functional classification of the Fallopian tube based on its three-dimensional myoarchitecture. Histol. Histopathol. 2001; 16(1): 227-37. https://dx.doi.org/10.14670/HH-16.227.
14. *Lyons R.A., Djahanbakhch O., Mahmood T., Saridogan E., Sattar S., Sheaff M.T.* et al. Fallopian tube ciliary beat frequency in relation to the stage of menstrual cycle and anatomical site. Hum. Reprod. 2002; 17(3): 584-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.3.584.
15. *Lyons R.A., Saridogan E., Djahanbakhch O.* The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. Hum. Reprod. Update. 2006; 12(4): 363-72. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dml012.
16. *Isachenko E., Maettner R., Isachenko V., Roth S., Kreienberg R., Sterzik K.* Mechanical agitation during the in vitro culture of human pre-implantation embryosdrastically increases the pregnancy rate. Clin. Lab. 2010; 56(11-12): 569-76.
17. *Matsuura K., Hayashi N., Kuroda Y., Takiue C., Hirata R., Takenami M.* et al. Improved development of mouse and human embryos using a tilting embryo culture system. Reprod. Biomed. Online. 2010; 20(3): 358-64. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.12.002.
18. *Romanov A.Y., Silachev D.N., Makarova N.P., Dolgushina N.V.* Effect of Mechanical microvibration on the quality of human embryos during in vitro culturing and outcomes of assisted reproduction technologies. Bull. Exp. Biol. Med. 2018; 165(4): 544-7. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-018-4211-x.
19. *Романов А.Ю., Силачев Д.Н., Макарова Н.П., Долгушина Н.В.* Влияние механической микровибрации на качество эмбрионов человека при культивировании in vitro и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2018; 2: 86-90. [Romanov A.Y., Silachev D.N., Makarova N.P., Dolgushina N. V. Effect of Mechanical Microvibration on the Quality of Human Embryos during In Vitro Culturing and Outcomes of Assisted Reproduction Technologies. Bull Exp Biol Med. 2018; 2: 86-90. (in Russian)].
20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ Минздрава России от 30.08.2012 N 107н (ред. от 11.06.2015) "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". [Ministry of Health of the Russian Federation. Order of the Ministry of Health of Russia of 30.08.2012 N 107n (as amended on 11.06.2015) "On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use." (in Russian)].
21. *Романов А.Ю., Эльдаров Ч.М., Фролова А.М., Макарова Н.П., Бобров М.Ю., Долгушина Н.В.* Влияние контролируемой механической микровибрации на метаболомный профиль сред культивирования эмбрионов человека пятых суток развития. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 131-8. [Romanov A.Yu., Eldarov Ch.M., Frolova A.M., Makarova N.P., Bobrov M.Yu., Dolgushina N.V. Influence of controlled

mechanical microvibration on embryo metabolomic profile. Obstetrics and Gynecology. 2020; 11: 131-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.131-138.

22. *Gardner D.K., Schoolcraft W.B.* Culture and transfer of human blastocysts. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 1999; 11(3): 307-11. https://dx.doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013.
23. *López-Teijón M., Castelló C., Asensio M., Fernández P., Farreras A., Rovira S.* et al. Improvement of fertilization rates of in vitro cultured human embryos by exposure to sound vibrations. J. Fertil. In Vitro IVF Worldw. Reprod. Med. Genet. Stem Cell Biol. 2015; 3: 160. https://dx.doi.org/10.4172/2375-4508.1000160.
24. *El-Danasouri I., Sandi-Monroy N.L., Winkle T., Ott K., Krebs C., Maas D.H.A.* et al. Micro-vibration culture of human embryos improves pregnancy and implantation rates. Fertil. Steril. 2014; 102(3): e217. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.732.
25. *Yang S.H., Yoon S.H., Jung J.H., Lim J.H., Ko Y.* Improvement of embryonic development and clinical outcomes of germinal vesicle stage oocytes using a microvibration culture system. Syst. Biol. Reprod. Med. 2019; 65(4): 333-41. https://dx.doi.org/10.1080/19396368.2019.1602681.
26. *Hur Y.S., Park J.H., Ryu E.K., Park S.J., Lee J.H., Lee S.H.* et al. Effect of micro-vibration culture system on embryo development. J. Assist. Reprod. Genet. 2013; 30(6): 835-41. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-013-0007-0.
27. *Isachenko V., Sterzik K., Maettner R., Isachenko E., Todorov P., Rahimi G.* et al. In vitro microvibration increases implantation rate after embryonic cell transplantation. Cell Transplant. 2017; 26(5): 789-94. https://dx.doi.org/10.3727/096368916X693428.

Поступила 19.02.2021
Принята в печать 02.06.2021
Received 19.02.2021
Accepted 02.06.2021

Сведения об авторах:

Романов Андрей Юрьевич, аспирант, научный сотрудник отдела наукометрии департамента организации научной деятельности, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Тел.: +7(903)158-94-00. E-mail: romanov1553@yandex.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Романов Евгений Андреевич, эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: e_romanov@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Andrey Yu. Romanov, postgraduate student, researcher of R&D Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation. Tel.: +7(903)158-94-00. E-mail: romanov1553@yandex.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Evgeniy A. Romanov, embryologist of IVF Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation. E-mail: e_romanov@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Nataliya P. Makarova, Dr. Bio. Sci., Leading Researcher of IVF Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Nataliya V. Dolgushina, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director – Head of the Department of Research Administration, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Healthcare of Russian Federation. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

А.С. САФРОНОВА[1], Н.А. БУРАЛКИНА[1], В.Д. ЧУПРЫНИН[1], М.М. ЧЕРЕМИН[2]

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ГЛУБОКИМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Цель. *Оценка прогностической значимости индекса фертильности при эндометриозе (EFI) с целью прогнозирования шансов наступления беременности после хирургического лечения инфильтративного эндометриоза.*

Материалы и методы. *Данное проспективное когортное исследование было проведено на базе хирургического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период 2018–2020 гг. В исследование были включены 99 пациенток в возрасте от 18 до 40 лет с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ). Все пациентки были разделены на 2 группы: I группа – ГИЭ с поражением толстой кишки (n=63), II – ГИЭ без поражения толстой кишки (n=36). Согласно задачам исследования для всех пациенток вероятность наступления беременности оценивалась на основании EFI. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы GraphPad Prism 9.0.0.121 (США).*

Результаты. *В I группе медиана коэффициента EFI составила 6 (3–10), что было значимо ниже, чем во II группе – 7,5 (3–10). Было отмечено наличие значимой взаимосвязи коэффициента EFI с наступлением беременности (AUC=0.8049, p=0,0004). EFI был значимо выше в группе пациенток с наступившей беременностью по сравнению с пациентками у которых беременность не наступила (7 против 4, при p=0,0002).*

Заключение. *Пациенткам, планирующим беременность после операции по поводу ГИЭ, рекомендовано определение индекса фертильности (EFI), как наиболее эффективного прогностического маркера шансов наступления беременности после операции. При EFI менее 5 пациенткам необходимо рекомендовать проведение ВРТ, в связи с низкой вероятностью наступления спонтанной беременности. При EFI равном и более 5 пациенткам можно рекомендовать планирование спонтанной беременности в течение не более 18 месяцев после операции. Через 18 месяцев после операции наблюдается значительное снижение шансов наступления спонтанной беременности.*

Ключевые слова: *глубокий эндометриоз, колоректальный эндометриоз, репродуктивные исходы, бесплодие, индекс фертильности*

Вклад авторов. Сафронова А.С.: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Буралкина Н.А.: статистическая обработка данных, редактирование; Чупрынин В.Д.: концепция и дизайн исследования, редактирование; Черемин М.М.: статистическая обработка данных.
Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Современные подходы к ведению пациенток с распространенными формами глубокого инфильтративного эндометриоза», код (шифр) научной темы 15-А18, №АААА-А18-118053190017-4.

Для цитирования: Сафронова А.С., Буралкина Н.А., Чупрынин В.Д., Черемин М.М. Прогнозирование репродуктивных исходов у пациенток с глубоким эндометриозом после хирургического лечения. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 158-164
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.158-164

©A group of authors, 2021

A.S. SAFRONOVA[1], N.A. BURALKINA[1], V.D. CHUPRYNIN[1], M.M. CHEREMIN[2]

PREDICTION OF REPRODUCTIVE OUTCOMES IN PATIENTS WITH DEEP ENDOMETRIOSIS AFTER SURGICAL TREATMENT

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Objective. *To assess the prognostic significance of the endometriosis fertility index (EFI) for predicting the chances of pregnancy after surgical treatment for infiltrative endometriosis.*

Materials and methods. *This was a prospective cohort study carried out at the Department of Operative Gynecology and General Surgery at the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia (2018–2020). The study included 99 patients aged from 18 to 40 years with stage III–IV deep infiltrative endometriosis. All patients were divided into two groups: group I included patients who had deep endometriosis with colon lesions (n=63), group II – deep endometriosis without colon lesions (n=36). According to the objectives of the study, all patients were evaluated for the chances of pregnancy using EFI. The EFI parameters are presented in Table 1. Statistical analysis of the obtained data was carried out using the GraphPad Prism 9.0.0.121 software (USA).* ***Results.*** *The median EFI was 6 (3–10) in group I, and it was significantly lower than one in group II, namely, 7.5 (3–10), p=0.0037. There was a significant correlation between the EFI ratio and pregnancy (AUC=0.8049, p=0.0004). EFI was significantly higher in the group of patients who became pregnant compared to patients who did not get pregnant (7 versus 4, p=0.0002).* ***Conclusion.*** *The patients planning pregnancy after surgery for deep infiltrative endometriosis are recommended to determine the EFI index as the most effective prognostic marker of pregnancy after surgery. If the EFI index is less than 5, patients should be recommended to undergo assisted reproduction due to the low probability of spontaneous pregnancy. If the EFI index is equal to or more than 5, patients can be recommended to conceive spontaneously within a period of 18 months after the operation. After 18 months, there is a significant decrease in the chances of spontaneous pregnancy, and therefore patients should be advised to undergo assisted reproduction.*

Keywords: *deep endometriosis, colorectal endometriosis, reproductive outcomes, infertility, fertility index.*

Authors' contributions. Safronova A.S.: collecting and processing material, statistical data processing, text writing; Buralkina N.A.: statistical data processing, editing; Chuprynin V.D.: developing research concept and design, editing; Cheremin M.M.: statistical data processing.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.
Financing. The study was carried out within the state assignment "Modern approaches to the management of patients with common forms of deep infiltrative endometriosis", code 15-A18, No. AAAA-A18-118053190017-4.

For citation: Safronova A.S., Buralkina N.A., Chuprynin V.D., Cheremin M.M. Prediction of reproductive outcomes in patients with deep endometriosis after surgical treatment. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2021; 7: 158-164 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.158-164

Актуальной на сегодняшний день остается проблема бесплодия при эндометриозе. Эндометриоз можно разделить на 4 группы: перитонеальный эндометриоз, эндометриоидные кисты яичников (эндометриома) и глубокий эндометриоз (ГЭ) (ранее известный как глубокий инфильтративный эндометриоз или ГИЭ), а также аденомиоз [1–3]. Глубокий эндометриоз представляет собой наиболее тяжелую форму эндометриоза, и по оценкам ряда авторов встречается примерно у 1% женщин репродуктивного возраста [4]. Более чем у 95% пациенток ГИЭ ассоциируется с болевым синдромом, который проявляется, как правило, в виде дисменореи, нециклической тазовой боли, а также глубокой диспареунии [5]. Жалобы на бесплодие предъявляют от 30 до 50% женщин с эндометриозом [6–8]. Вероятность наступления спонтанной беременности у пациенток с глубоким эндометриозом составляет около 10%.

Для прогнозирования наступления беременности после оперативного лечения эндометриоза в 2009 г. G. Adamson et al. предложили использовать Индекс Фертильности при эндометриозе (Endometriosis Fertility Index – EFI) [4]. EFI позволяет прогнозировать вероятность наступления беременности, основываясь на данных, полученных во время оперативного вмешательства (состояние яичников и маточных труб, стадия эндометриоза согласно классификации rAFS) и данных анамнеза. Сумма баллов по каждому критерию позволяет рассчитать коэффициент EFI, который варьирует от 0 до 10 баллов, и может быть использован для оценки вероятности наступления беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после хирургического лечения эндометриоза.

Материалы и методы

Было проведено когортное проспективное исследование, в которое были включены 99 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 40 лет) с глубоким инфильтративным эндометриозом: группа I – ГИЭ с поражением толстой кишки (63 женщины), группа II – ГИЭ без поражения толстой кишки (36 женщин).

На основании анамнеза и данных, полученных интраоперационно всем пациенткам производился подсчет индекса фертильности при эндометриозе (EFI). Оценка репродуктивных исходов в послеоперационном периоде осуществлялась на основании опросника, который включал следующие вопросы о: (1) планировании беременности после операции; (2) наступлении/ненаступлении беременности после операции; (3) способе наступления беременности (спонтанно/после ВРТ); (4) длительности послеоперационного периода до наступления беременности; (5) исходе беременности. В дальнейшем проводилась интерпретация полученных данных, оценка прогностической ценности коэффициента EFI.

Статистический анализ

Статистический анализ данных произведен с использованием программы GraphPad Prism 9.0.0.121 (США). Значимость различий коли-

чественных показателей оценивали при помощи U-критерия Уилконсона–Манна–Уитни. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении, отличающемся от нормального данные указаны как медиана (Me) и интерквартильный интервал (Q1–Q3), где Q1 и Q3 – первый и третий квартили. Для сравнения частот встречаемости признаков в анализируемых группах использовали критерий хи-квадрат (χ^2), а также χ^2 с поправкой Йетса для малых частот. Результаты представлены как среднее (стандартное отклонение. Метод Каплана–Майера был использован для построения кривой совокупной частоты наступления беременности. Диагностическая значимость коэффициента EFI оценивалась на основании ROC-анализа, расчета AUC. Статистически значимыми считали отличия при $p<0,05$ (95% уровень значимости).

Результаты

Средний возраст пациенток в группах I и II составил 33 (30–36) года и 32 (29–36) года соответственно, без значимых различий между группами.

Учитывая роль ожирения [9, 10] и курения [11] как возможных независимых факторов бесплодия, нами был проведен сравнительный анализ антропометрических показателей и анамнестических данных пациенток. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) в группе I составил 21 (20–23) кг/м^2, в группе II – 20 (19–22) кг/м^2, и значимо не различался между группами, $p=0,06$. Дефицит массы тела (ИМТ <18,5 кг/м^2) имели 11,1% (11/99) пациенток с ГИЭ. Никотиновую зависимость в группах I и II имели 11,1% (7/63) и 5,6% (2/36) женщин соответственно, без значимых различий между группами.

В числе предшествующих гинекологических оперативных вмешательств процент ранее выполненной резекции яичников в группах I и II составил 61,9% (39/63) и 30,6% (11/36), соответственно, и был значимо выше у пациенток с колоректальным эндометриозом. Также, в анамнезе у 46,5% пациенток с ГИЭ отмечены ранее выполненные операции по поводу эндометриоза. Из них, однократное оперативное вмешательство выполнялось у 34,3% пациенток, два и более вмешательства имели 12,1% пациенток. При этом, у пациенток с колоректальным эндометриозом процент ранее выполненных операций по поводу эндометриоза был выше по сравнению с пациентками группы II, и составил 60,3% и 22,2% соответственно ($p=0,001$).

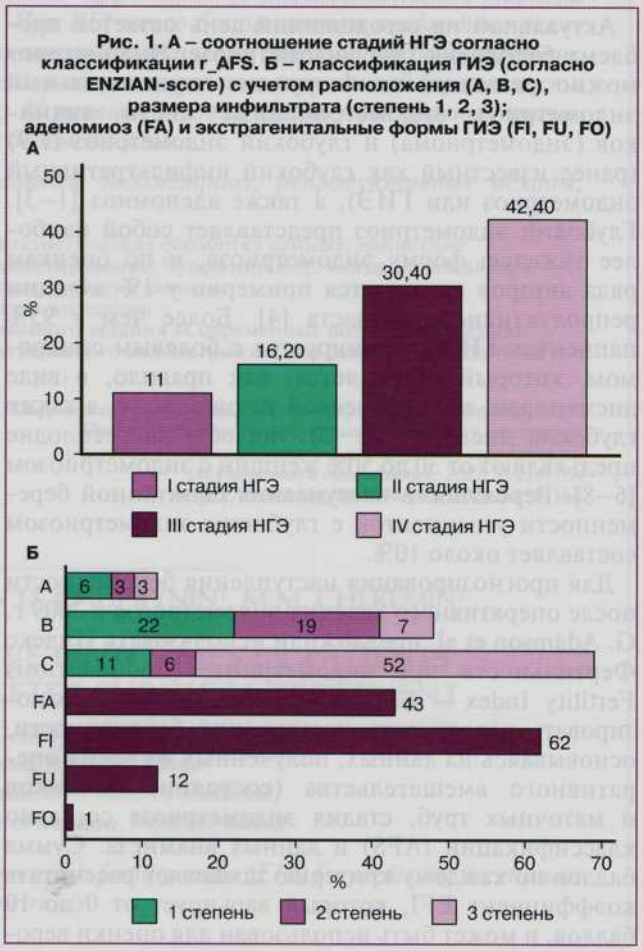
Следующим этапом проведен анализ менструальной функции пациенток с ГИЭ. Установлено, что раннее менархе отмечено у 1% пациенток, позднее – у 3%. Продолжительность цикла у пациенток с ГИЭ составила 28 (28–29) дней, длительность менструации – 5 (5–6) дней. Обильные менструации отмечали 54,5% пациенток, умеренные – 39,4%, скудные – 5,1%. Жалобы на боль внизу живота отмечали в среднем 70,0% женщин исследуемой группы.

При изучении репродуктивного анамнеза выявлено, что беременности были у 54% и 47% женщин в группах I и II ($p=0,662$). Длительность бесплодия в обеих группах составила 2,5 года (1–12) и значимо не различалась между группами. Первичное бесплодие было у 35,4% женщин с ГИЭ, вторичное – у 16,2%. У 31,7% пациенток группы I и 25% группы II беременность завершилась срочными родами, у 7,9 и 8,3% пациенток – искусственным прерыванием беременности на ранних сроках, неразвивающейся беременностью – у 6,3 и 8,3% соответственно. В анамнезе у 7,1% пациенток с ГИЭ были неуспешные попытки ЭКО, сопутствующий мужской фактор наблюдался в 2,0% случаев.

Основной жалобой пациенток с ГИЭ явились боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом (76,8%). Менее часто пациентки предъявляли жалобы на дисменорею – 41,4%, диспареунию – 33,3% и послабление стула во время менструации – 42,4%, без значимых различий между группами. В группе пациенток с колоректальным эндометриозом также встречались жалобы на дисхезию (17,5%), метеоризм (4,8%) примесь крови (9,5%) и наличие слизи (6,3%) в кале.

Оценка тяжести эндометриоза, его локализации и размеров эндометриоидных очагов проводилась на основании классификаций r-AFS и ENZIAN-score. Процент пациенток с аденомиозом (FA) составил 43%, эндометриозом кишечника (FI) – 62%, эндометриозом мочеточников (FU) – 12%, другой лока-

Рис. 1. А – соотношение стадий НГЭ согласно классификации r_AFS. Б – классификация ГИЭ (согласно ENZIAN-score) с учетом расположения (A, B, C), размера инфильтрата (степень 1, 2, 3); аденомиоз (FA) и экстрагенитальные формы ГИЭ (FI, FU, FO)



лизации эндометриоза (передняя брюшная стенка, FO) – 1%. (рис. 1).

Оценка шансов наступления беременности после операции производилась на основании индекса фертильности при эндометриозе (EFI) [12]. Используемые для расчета EFI параметры представлены в таблице 1.

При оценке параметров EFI не выявлено значимых различий в возрасте, количестве беременностей в анамнезе и длительности бесплодия между группами. Однако, пациентки с колоректальным эндометриозом (группа I) имели показатель rAFS-score (полная оценка) в 4,4 раза выше по сравнению с пациентками с ГИЭ без поражения кишки (48 против 11, $p<0,0001$), что соответствовало более тяжелой степени эндометриоза и спаечного процесса. Медиана EFI в группе I составила 6 (3–10), что было значимо ниже, чем в группе II – 7,5 (3–10), $p=0,0037$ (табл. 2).

На следующем этапе были оценены репродуктивные исходы у пациенток с ГИЭ. В группе пациенток с ГИЭ, планирующих беременность после операции средний показатель длительности послеоперационного периода до наступления беременности составил 10,5 месяцев (от 1 до 25 месяцев). Суммарный процент частоты наступления беременности у пациенток с ГИЭ составил 40,4%. В группе пациенток с КРЭ данный показатель был равен (11/31) 35,5%, что было ниже по сравнению с группой пациенток с ГИЭ без поражения толстой кишки, где данный показатель составил 47,1%, без значимых различий между группами. В 73,7% (14/19) случаев беременность наступила спонтанно, в 26,3% (5/19) – в результате ВРТ. Значимых различий в длительности послеоперационного периода до наступления беременности и способе наступления беременности между подгруппами отмечено не было.

Был проведен анализ факторов, влияющих на частоту наступления беременности у пациенток с ГИЭ. Не было выявлено влияния возраста, ИМТ, уровня АМГ, стадии НГЭ, аденомиоза на вероят-

Рис. 2. Сравнительный анализ EFI в группах: беременность+ (1), беременность- (2), Манна–Уитни тест, *p=0,0002

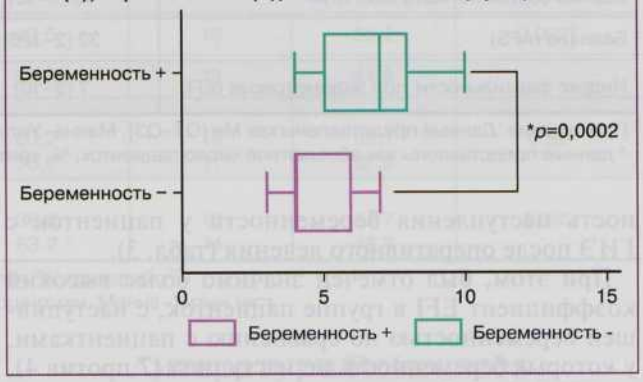


Таблица 1. Параметры, используемые для расчета EFI

Определение минимальной сохраненной функции по заключению хирурга

Оценка / Описание	Локализация	Слева	Справа
4 = нормальная	Фаллопиева труба		
3 = легкая степень дисфункции	Фимбрии		
2 = умеренная дисфункция	Яичник		
1 = тяжелая дисфункция			
0 = отсутствие органа/потеря функции	***Наименьшая оценка функции (Least Function score, LF)***		

Индекс фертильности при эндометриозе (Endometriosis Fertility Index, EFI)

Анамнестические данные

Фактор	Баллы
Возраст, лет	
⩽35	2
36—39	1
⩾40	0
Длительность периода бесплодия, лет	
⩽3	2
>3	0
Предыдущие беременности	
Наличие	1
Отсутствие	0
Совокупность факторов анамнеза:	1

Данные хирургического вмешательства

Фактор	Баллы
LF-оценка	
7—8	3
4—6	2
1—3	0
AFS-классификация (оценка эндометриоза)	
<16	1
⩾16	0
AFS-классификация (полная оценка)	
<71	1
⩾71	0
Совокупность интраоперационных факторов:	2

1 + 2 = EFI

Таблица 2. Оценка индекса фертильности при эндометриозе (EFI)

Показатели	Пациентки с ГИЭ		Группа I: ГИЭ с поражением толстой кишки		Группа II: ГИЭ без поражения толстой кишки		p
	n=99		n=63		n=36		
	1		2		3		2–3
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	33 (21–40)		33 (21–40)		32 (21–40)		0,557
Длительность бесплодия, лет	2,5 (1–12)		2,75 (1–12)		2 (1–10)		0,899
Беременности в анамнезе*	39	39,4	26	41,3	13	36,1	0,771
Оценка состояния яичников	5 (0–8)		4 (0–8)		5 (0–8)		0,071
Оценка состояния маточных труб	16 (0–16)		13 (0–16)		16 (0–16)		0,088
Балл (по rAFS)	32 (2–126)		48 (4–126)		11 (2–104)		<0,0001
Индекс фертильности при эндометриозе (EFI)	7 (3–10)		6 (3–10)		7,5 (3–10)		0,0037

Примечание. Данные представлены как Me (Q1–Q3), Манна–Уитни тест;
* данные представлены как абсолютное число пациенток, %, критерий χ^2.

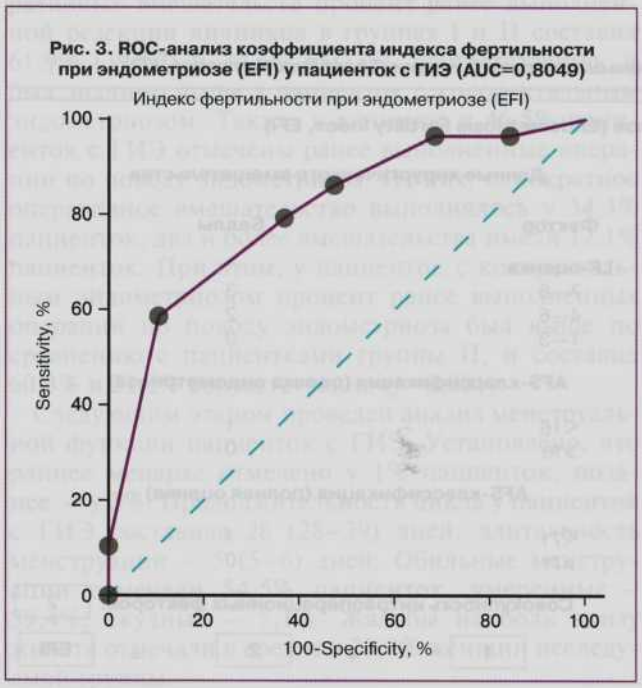
ность наступления беременности у пациенток с ГИЭ после оперативного лечения (табл. 3).

При этом, был отмечен значимо более высокий коэффициент EFI в группе пациенток, с наступившей беременностью по сравнению с пациентками, у которых беременность не наступила (7 против 4), p=0,0002 (рис. 2).

Оценка прогностической ценности показателя EFI для оценки частоты наступления беременности у пациенток с ГИЭ была проведена на основании ROC-анализа. Было показано, что EFI обладает высокой чувствительностью в отношении наступления беременности (AUC=0,8049, p=0,0004) (рис. 3).

По результатам ROC-анализа для коэффициента EFI лучшая точка отсечения составила 5,5 баллов (чувствительность – 79,3%, специфичность – 63,2%; 95% ДИ: 0,6796–0,9302). На основании полученных данных мы классифицировали все случаи на 2 группы: EFI ⩾ 5 баллов и EFI <5 баллов. Суммарная частота наступления беременности в группах EFI<5 и EFI⩾5, оценивалась по методу Каплана–Мейера (рис. 4). Данный показатель в группе пациенток с EFI<5 не превышал 50% в течение 24 месяцев после операции, в то время как при EFI⩾5 составил 84,2% через 18 месяцев после операции. При EFI⩾5 суммарная частота наступления беременности без применения ВРТ в течение первых 6, 12 и 18 месяцев после операции составила 31,6%, 52,6% и 68,4%, с учетом ВРТ – 31,6%, 57,9% и 84,2% соответственно.

Рис. 3. ROC-анализ коэффициента индекса фертильности при эндометриозе (EFI) у пациенток с ГИЭ (AUC=0,8049)



Обсуждение

Рядом авторов проводилась оценка частоты наступления беременности с применением Индекса Фертильности при эндометриозе (Endometriosis Fertility Index – EFI). Данный показатель варьиру-

Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера для оценки суммарной частоты наступления беременности (%) в группах: (1) EFI ⩾5, (2) EFI <5

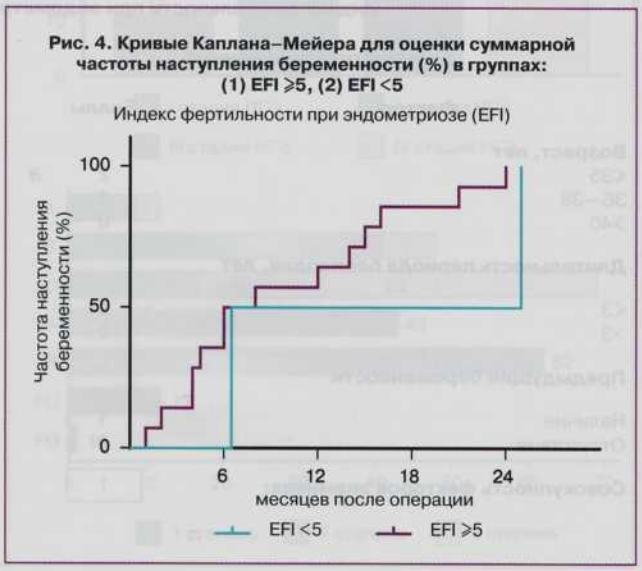


Таблица 3. Влияние различных факторов на репродуктивные исходы пациенток с ГИЭ

Показатели	Пациентки с ГИЭ				p
	Беременность наступила		Беременность не наступила		
	n=19		n=29		
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет*	31 (27–33)		33 (30,5–35)		0,224
<35	15	78,9	21	72,4	0,176
⩾35	4	21,1	8	27,6	
ИМТ*	20 (19–22,5)		21 (19,25–23)		0,455
АМГ, нг/мл*	2,06 (0,97–3)		1,23 (0,76–4,65)		0,774
rAFS, балл*	44 (18–44)		56 (32–98)		0,246
EFI, балл*	7 (5–8)		4 (4–5)		0,0002
<5	2	10,5	16	55,2	0,0022
⩾5	17	89,5	13	44,8	
Резекция яичников в анамнезе да нет	 12 7	 63,2 36,8	 18 11	 62,1 37,9	0,99
Аденомиоз да нет	 7 12	 36,8 63,2	 15 14	 51,7 48,3	0,382

Примечание. Данные представлены как абсолютное число пациенток, %, критерий χ^2;
*данные представлены как Me (Q1–Q3), где Q1,Q3 – 25-й и 75-й процентили, Манна–Уитни тест.

ет от 0 до 10 и применяется для прогнозирования наступления беременности после оперативного лечения эндометриоза [13–16]. Согласно исследованию S. Maheux-Lacroix et al. (2017) для женщин с эндометриозом стадии III–IV и показателем EFI> 7 вероятность рождения живого ребенка без ВРТ после операции составляет около 60% через 3 года и возрастает до 75% через 5 лет [17]. Однако при показателе EFI⩽2 вероятность беременности при выжидательной тактике очень низка (от 0 до 10%), в связи с чем в данной группе женщин наиболее целесообразно проведение ВРТ на ранних этапах послеоперационного периода. Однако, даже несмотря на ВРТ у женщин в данной группе уровень живорождений остается менее 40%, о чем женщины также должны быть проинформированы при прохождении лечения.

Заключение

Таким образом, определение индекса фертильности (EFI) может быть рекомендовано пациенткам с глубоким инфильтративным эндометриозом, планирующим беременность после операции, как наиболее эффективного прогностического маркера частоты наступления беременности. Основываясь на полученных нами данных при EFI менее 5 баллов необходимо рекомендовать проведение ВРТ, в связи с низкой частотой наступления спонтанной беременности. При EFI равном и более 5 баллов можно рекомендовать планирование спонтанной беременности в течение не более 18 месяцев после операции. В связи со значимым снижением частоты наступления спонтанной беременности после данного периода времени пациенткам необходимо рекомендовать проведение процедуры ВРТ.

Литература/References

1. *Keckstein J., Becker C.M., Canis M., Feki A., Grimbizis G.F., Hummelshoj L.*; Working group of ESGE, ESHRE, and WES. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. Hum. Reprod. Open. 2020; 2020(1): hoaa002. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa002.
2. *Keckstein J., Hudelist G.* Classification of deep endometriosis (DE) including bowel endometriosis: From r-ASRM to #Enzian-classification. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2021; 71: 27-37. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.11.004.
3. *Keckstein J., Ulrich U., Possover M., Schweppe K.W.* ENZIAN-Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. Zentralbl. Gynäkol. 2003; 125: 291.
4. *Berlanda N., Somigliana E., Frattaruolo M.P., Buggio L., Dridi D., Vercellini P.* Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 209: 67-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.513.
5. *Ballard K.D., Seaman H.E., de Vries C.S., Wright J.T.* Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study – Part 1. BJOG. 2008; 115(11): 1382-91. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x.
6. *Evans B.M., Decherney A.H.* Fertility and endometriosis. Clin. Obstet. Gynecol. 2017; 60(3): 497-502. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000295.
7. *Ярмолинская М.И., Айламзян Э.К.* Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор; 2017. [Yarmolinskaya M.I., Aylamzyan E.K. Genital endometriosis. Different facets of the problem. St. Petersburg: Eco-Vector; 2017. (in Russian)].
8. *Краснопольская К.В.* Лечение бесплодия при эндометриозе: взгляд репродуктолога. М.: МЕДпресс-информ; 2019. [Krasnopolskaya K.V. Treatment of infertility in endometriosis: the look of a reproductologist. M.: MEDPress-inform, 2019. (in Russian)].
9. *Broughton D.E., Moley K.H.* Obesity and female infertility: potentional mediators of obesity's impact. Fertil. Steril. 2017; 107(4): 840-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
10. *Shah D.K., Correia K.F., Vitonis A.F., Missmer S.A.* Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective

cohort. Hum. Reprod. 2013l; 28(7): 1783-92. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det120.

11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. Fertil. Steril. 2018; 110(4): 611-8. https:/dx.doi.org/10.1016/j. fertnstert.2018.06.016.
12. *Adamson G.D., Pasta D.J.* Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. Fertil. Steril. 2010; 94(5): 1609-15. https:/dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.035.
13. *Tomassetti C., Geysenbergh B., Meuleman C., Timmerman D., Fieuws S., D'Hooghe T.* External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. Hum. Reprod. 2013; 28(5): 1280-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det017.
14. *Cohen J., d'Argent E.M., Selleret L., Antoine J.M.* Endometriose profonde et fertilite. Presse Med. 2017; 46: 1184-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.002.
15. *Boujenah J., Bonneau C., Hugues J.N., Sifer C., Poncelet C.* External validation of the Endometriosis Fertility Index in a French population. Fertil. Steril. 2015; 104(1): 119-23. e1. https:/dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.028.
16. *Wei D.M., Yu Q., Sun A.J., Tian Q.J., Chen R., Deng C.Y.* et al. Relationship between endometriosis fertility index and pregnancies after laparoscopic surgery in endometriosis-associated infertility. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2011; 46(11): 806-8.
17. *Maheux-Lacroix S., Nesbitt-Hawes E., Deans R., Won H., Budden A., Adamson D., Abbott J.A.* Endometriosis fertility index predicts live births following surgical resection of moderate and severe endometriosis. Hum. Reprod. 2017; 32(11): 2243-9. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex291.

Поступила 19.04.2021
Принята в печать 13.07.2021
Received 19.04.2021
Accepted 13.07.2021

Сведения об авторах:

Сафронова Анастасия Сергеевна, врач хирургического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: doc_safronova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5962-1165. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Буралкина Наталья Александровна, д.м.н., с.н.с. хирургического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5109-6725. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: v_chuprynin@ oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-2997-9019. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Черемин Михаил Михайлович, врач-ординатор акушер-гинеколог, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ. E-mail: mkhrznt@gmail.com. 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3.

Authors' information:

Anastasia S. Safronova, doctor, Surgical Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: doc_safronova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5962-1165. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Natalya A. Buralkina, MD, DSc, Senior Researcher, Surgical Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5109-6725. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Vladimir D. Chuprynin, Candidate of Medical Sciences, Head of the Surgical Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-2997-9019. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Mikhail M. Cheremin, resident obstetrician-gynecologist, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Department of Health of the City of Moscow. E-mail: mkhrznt@gmail.com. 129090, Russia, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sqr., 3.

©Коллектив авторов, 2021

Н.Н. СТЕНЯЕВА[1], А.М. КРАСНЫЙ[1], Д.Ф. ХРИТИНИН[2], А.Г. БУРДУЛИ[1], А.А. САДЕКОВА[1], М.Н. КОСТАВА[1], Е.А. КАЛИНИНА[1]

ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ВАГИНАЛЬНОЙ СЕКРЕЦИИ У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННЫМ СЕКСУАЛЬНЫМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕМ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

У женщин, страдающих бесплодием, в сравнении с фертильными женщинами чаще наблюдаются сексуальные дисфункции, включающие недостаточность генитальной реакции, диспареунию. Половые стероиды оказывают ключевое воздействие на морфофункциональное состояние урогенитального тракта.

Цель. *Изучить особенности генной экспрессии факторов вагинальной трансклеточной секреции (AQP3, ESR1, VEGF121, VEGF165) в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при овариальной стимуляции (ОС) и в естественном цикле (ЕЦ) у женщин со сниженным сексуальным функционированием.*

Материалы и методы. *В исследование включены 47 женщин со сниженным сексуальным функционированием: 24 женщины, проходившие ОС в программе ЭКО, 23 женщины, проходившие лечение в рамках программы ЭКО в ЕЦ. Сексуальное функционирование у пациенток оценено с помощью клинического интервью и опросника FSFI.*

Результаты. *Пациентки в группе 1 (подготовки к ЭКО с ОС) в сравнении с пациентками в группе 2 (подготовки к ЭКО в ЕЦ) были моложе ($p<0,001$), у них были меньше длительность бесплодия ($p<0,001$), выше уровень АМГ ($p<0,001$) и ниже уровень ФСГ ($p<0,001$). В группе 1 установлены более высокие показатели медианы по доменам FSFI «возбуждение» ($p=0,05$), «любрикация» ($p=0,04$), «желание» ($p=0,09$). Методом ПЦР у пациенток с ОС в сравнении с пациентками в ЕЦ установлен более высокий уровень экспрессии ESR1 ($p=0,012$), VEGF121 ($p=0,01$), тенденция более высоких значений AQP3 ($p=0,09$); уровень экспрессии VEGF165 сопоставим в обеих группах. Высокие уровни экспрессии ESR1, VEGF 121, AQP3 у пациенток с ОС ассоциированы с более высокими показатели доменов FSFI «возбуждение», «любрикация», «желание».*

Заключение. *Полученные результаты позволяют определить некоторые патогенетические механизмы нарушений вагинальной секреции, генитальной сексуальной реакции, а также формирования диспареунии.*

Ключевые слова: *сексуальное функционирование, ЭКО, овариальная стимуляция, естественный цикл, факторы вагинальной секреции, экспрессия генов, эстрогены.*

Вклад авторов. Стеняева Н.Н.: дизайн работы, проведение клинического интервью, тестирования, статистическая обработка, анализ результатов, оформление статьи; Красный А.М.: дизайн работы, подготовка и проведение лабораторного исследования, статистическая обработка результатов, оформление статьи; Хритинин Д.Ф., Калинина Е.А.: работа над дизайном исследования, анализ и обобщение результатов, написание статьи; Бурдули А.Г., Костава М.Н.: дизайн работы, клиническое интервьюирование пациентов, забор биологического материала; Садекова А.А.: подготовка и проведение лабораторного исследования, статистическая обработка результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской помощи.

Для цитирования: Стеняева Н.Н., Красный А.М., Хритинин Д.Ф., Бурдули А.Г., Садекова А.А., Костава М.Н., Калинина Е.А. Особенности молекулярных механизмов вагинальной секреции у женщин со сниженным сексуальным функционированием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 165-173
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.165-173

©A group of authors, 2021

N.N. STENYAEVA[1], A.M. KRASNYI[1], D.F. KHRITININ[2], A.G. BURDULI[1], A.A. SADEKOVA[1], M.N. KOSTAVA[1], E.A. KALININA[1]

SPECIFIC FEATURES OF MOLECULAR MECHANISMS OF VAGINAL SECRETION IN WOMEN WITH DECLINE IN SEXUAL FUNCTION IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

[1] Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Women experiencing infertility compared to fertile women are more likely to have sexual dysfunction, including lack of genital arousal, dyspareunia. Sex steroids have a key effect on the morphological and functional condition of the urogenital tract.

Aim. *To explore specific features of gene expression of vaginal transcellular secretion factors (AQP3, ESR1, VEGF121, and VEGF165) in ovarian stimulation (OS) for IVF and in natural cycle IFV (NC-IVF) in women with decline in sexual function.*

Materials and methods. *The study included 47 women with decline in sexual function: 24 women underwent OS for IVF, and 23 women underwent treatment for NC-IVF. Female sexual function was assessed using clinical interviews and the FSFI questionnaire.*

Results. *The patients in group 1 (OS for IVF) were younger ($p < 0.001$) and duration of their infertility was shorter ($p<0.001$), the level of serum anti-Mullerian hormone (AMH) was higher ($p<0.001$) and the level of follicle-stimulating hormone (FSH) was lower ($p<0.001$) compared to patients in group 2 (NC-IVF). Group 1 showed higher median values for the female sexual function index (FSFI) in 3 domains "erousal" ($p=0.05$), "lubrication" ($p=0.04$), and "desire" ($p=0.09$). PCR analysis in patients with OS found a high level of ESR1 expression ($p=0.012$), VEGF121 ($p=0.01$), a tendency for high AQP3 values ($p=0.09$) compared to patients in group 2 (NC-IVF); the level of VEGF165 expression was comparable in both groups. High levels of ESR1, VEGF 121, AQP3 expression in patients with OS were associated with higher FSFI scores in domains "erousal", "lubrication", "desire".*

Conclusion. *The obtained results allowed to determine some pathogenetic mechanisms of impairment of vaginal secretion, genital sexual arousal, as well as development of dyspareunia.*

Keywords: *sexual function, IVF, ovarian stimulation, natural cycle IVF, vaginal secretion factors, gene expression, estrogens.*

Authors' contributions. Stenyaeva N.N.: design of the study, clinical patient interviews, testing, statistical data processing, analysis of the results, writing the text of the article; Krasnyi A.M.: the design of the study, sample preparation and laboratory assessment, statistical processing of the results, writing the text of the article; Khritinin D.F., Kalinina E.A.: the design of the study, analysis and summary of the results, writing the text of the article; Burduli A.G., Kostava M.N.: the design of the study, clinical patient interviews, collection of biomaterials; Sadekova A.A.: preparation of materials and laboratory assessement, statistical processing of the results.
Conflicts of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.
Financing. The study was carried out without any sponsorchip.

For citation: Stenyaeva N.N., Krasnyi A.M., Khritinin D.F., Burduli A.G., Sadekova A.A., Kostava M.N., Kalinina E.A. Specific features of molecular mechanisms of vaginal secretion in women with decline in sexual function in assisted reproductive technology programs. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 165-173 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.165-173

Бесплодие в браке влияет на качество отношений в паре, и в целом на качество жизни [1–3]. У женщин, страдающих бесплодием, в сравнении с фертильными женщинами, чаще наблюдаются снижение сексуального функционирования, которое проявляется не только низким сексуальным влечением, но и трудностями сексуального возбуждения, ухудшением оргастичности, нарушением любрикации и диспареунией [4, 5].

Психофизиологические процессы, связанные с реализацией сексуальных реакций у женщины, обеспечиваются последовательной активацией морфофункциональных комплексов копулятивного цикла к которым относится генито-сегментарная составляющая, включающая рецепторные секреторные структуры, нервно-мышечный аппарат половых органов и цереброспинальные нервные центры с их проводящими путями [6]. При сексуальном возбуждении в гениталиях происходит нейрососудистая реакция, проявляющаяся увеличением вагинального и клиторального кровотока, вазоконгестией, генитальным нагрубанием, а также любрикацией [7]. Нарушение генитальной реакции на сексуальную стимуляцию часто ассоциировано с диспареунией.

Половые стероиды оказывают ключевое воздействие на морфофункциональное состояние урогенитального тракта. Наиболее изучены разнообразные эффекты эстрогенов на урогенитальную ткань у женщин, которые участвуют в процессах созревания клеток, активации вагинального кровотока, любрикации. Эстрогены влияют на поддержание плотно-

сти гладких мышц стенки влагалища, морфологию кровеносных сосудов и плотность нервных окончаний в эпителии слизистой [8]. В клетках эпителия влагалища присутствуют ядерные рецепторы эстрогена ERα, которые кодируются геном *ESR1*. ERα регулирует экспрессию различных белковых молекул, в том числе аквапоринов (AQP), а также факторов роста эндотелия сосудов [9, 10]. Также известно, что эстрогены непосредственно могут влиять на экспрессию ESR1. Исследования показывают, что в различных тканях эстрогены могут, как повышать, так и снижать экспрессию ESR1 [11].

AQP – это белки, являющиеся клеточными водными каналами, через которые транспортируются вода, глицерин и другие небольшие нейтральные растворенные вещества. Kim S.O. et al. изучили локализацию и экспрессию AQP1-9 в тканях влагалища у женщин в пременопаузе и показали, что AQP1 в основном экспрессировался в капиллярах и венулах влагалища, AQP2 – в цитоплазме эпителия; AQP3 в основном был связан с плазматической мембраной эпителия влагалища, а AQP5 и AQP6 экспрессировались в цитоплазме по всему эпителию влагалища [12]. Таким образом, именно AQP3, по мнению Lee H.S. et al., можно рассматривать, как потенциальный компонент механизма вагинальной любрикации [13].

Фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) является цитокином, имеющим не менее 8 изоформ, вырабатываемым клетками для стимуляции васкуло- и ангиогенеза. VEGF-A значительно увеличивает проницаемость сосудов, чем обеспечивает транссудацию белков и других молекул из кровеносных сосудов [14]. Интересно, что в дополнение к определяющей роли в ангиогенезе в последние годы накапливаются данные о нейротрофической и нейропротекторной активности VEGF-A [15, 16].

VEGF121 и VEGF165 – это сигнальные белки, которые выполняют функции, необходимые для нормального выделения вагинального секрета; причем известно, что изоформа VEGF121 в основном регулирует проницаемость сосудов, тогда как VEGF165 индуцирует ангиогенез [17].

Во время естественных менструальных циклов уровень эстрогенов в сыворотке повышается параллельно с фолликулогенезом и обычно снижается после первоначального выброса ЛГ [18]. В циклах ЭКО осуществляется контролируемая овариальная стимуляция яичников (ОС), при этом изменения уровня эстрогенов являются важным компонентом в оценке ответа яичников и эндометрия на стимуляцию [19].

При использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в лечении бесплодия у женщин уровни эстрогенов на порядок превышают естественные уровни во время спонтанной овуляции. Влияние этих супрафизиологических уровней эстрогена на микробиоту влагалища и эндометрия исследовали Carosso A. et al., которые установили, что ОС значительно изменяет состав микробиоты влагалища и эндометрия [20].

На сегодняшний день не изучены особенности вагинальной секреции при сниженном сексуальном функционировании у женщин, а также влияние ОС на молекулярные механизмы вагинальной трансклеточной секреции.

Цель исследования: изучить особенности генной экспрессии факторов вагинальной трансклеточной секреции (AQP3, ESR1, VEGF121 и VEGF165) в программе ЭКО при гормональной стимуляции и в естественном цикле у женщин со сниженным сексуальным функционированием.

Материалы и методы

Обследование и лечение пациенток, а также набор материала проводились в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова и в научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В исследование включены 47 женщин со сниженным сексуальным функционированием; из них первую группу составили 24 женщины, проходившие ОС в программе ЭКО, вторую группу – 23 женщины, получавшие лечение в рамках программы ЭКО в естественном цикле.

В настоящее исследование были включены женщины в возрасте от 21 до 46 лет с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и/или с мужским фактором бесплодия, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Обязательными условиями включения в исследование являлись наличие постоянного партнера, нормальный кариотип супругов/партнеров; нормальный индекс массы тела (ИМТ) женщины или наличие избыточной массы тела (ИМТ пациенток от 19 до 30,0 кг/м^2). В исследование не включались женщины с III–IV степенью наружного генитального эндометриоза, пороками развития внутренних половых органов, острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза, кистозными/опухолевидными образованиями яичников, миомой матки больше 4 см или миомой субмукозной локализации; с онкологическими заболеваниями; пациентки, которым проводилась бы программа ЭКО с донорскими ооцитами/сперматозоидами. Обследование супружеских пар/партнеров было регламентировано списком анализов, представленным в приказе Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий».

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В группе женщин с ОС был выбран протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) с препаратами рекомбинантного ФСГ (рФСГ) или рФСГ и рекомбинантного ЛГ (рЛГ) или человеческих менопаузальных гонадотропинов (ЧМГ); введение гонадотропинов начиналось со 2–4-го дня менструального цикла. При назначении дозы препаратов для ОС принимались во внимание следующие параметры каждой пациентки: возраст, уровень антимюллерова гормона (АМГ), количество антральных фолликулов, визуализируемых при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза. Коррекция дозы препаратов рФСГ/рФСГ+рЛГ/ЧМГ проводилась

в соответствии с ответом яичников на овариальную стимуляцию. Ежедневное ведение антГнРГ с целью предупреждения возникновения эндогенных пиков ЛГ начиналось при величине диаметра доминантного фолликула более 14 мм. Овуляторная доза препаратов хорионического гонадотропина (ХГЧ) 10 000 ЕД или агониста ГнРГ при риске развития синдрома гиперстимуляции яичников в дозе 0,2 мг и финальная доза антГнРГ назначались при определении диаметра доминантного фолликула более 17–17,5 мм по данным УЗИ органов малого таза.

Выбор программы ЭКО в естественном цикле для пациенток группы 2 обусловлен снижением овариального резерва у данных женщин. Овуляторная доза препарата ХГЧ в дозе 5000 ЕД назначалась при достижении лидирующим фолликулом диаметра 17–17,5 мм.

При включении пациентов в исследование проводилось клиническое интервью, верификация диагноза осуществлялась в соответствии с диагностическими критериями МКБ 10. Сексуальное функционирование оценивались с помощью самоопросника «Индекс женской сексуальной функции» (ИЖСФ) по доменам «желание», «возбуждение», «любрикация», «оргазм», «удовлетворенность», «боль» и суммарному баллу ИЖСФ (FSFI). Границей клинических и доклинических показателей считали общий балл ИЖСФ (FSFI), равный 26,55 [21].

Забор материала для исследования в обеих группах проводился в день трансвагинальной пункции яичников. После обработки физиологическим раствором с помощью урогенитального зонда типа «D» (цитощетки цервикальной) собирался эпителий с передней стенки наружной трети влагалища.

Образцы эпителия влагалища помещались в лизирующий буфер. Суммарную РНК выделяли набором для выделения тотальной РНК из эпителиальных соскобов на магнитных частицах (Silex, Россия) по протоколу производителя. Концентрацию и чистоту выделенной суммарной РНК определяли с использованием спектрофотометра DeNovix, США. Реакцию обратной транскрипции проводили набором ОТ-1 («Синтол», Россия). Синтезированную кДНК использовали для количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Условия проведения ПЦР: денатурация – 95°С, 5 мин; отжиг и элонгация – 95°С, 10 с; 60°С, 20 с; 35 циклов амплификации. В качестве референсного гена был использован *RPL19* (табл. 1).

Статистический анализ

Статистический анализ данных был проведен с использованием программного обеспечения Attastat (США) и Origin (США). Данные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1, Q3). Непрерывные переменные анализировали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Категориальные переменные анализировались с использованием точного критерия Фишера. Графики представлены в виде диаграммы размаха (5%, Q1, Me, Q3, 95%). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

На основании проведенного анализа установлены различия социо-демографических, клинико-анамнестических, лабораторных данных пациенток, включенных в исследование (табл. 2).

На основании анализа клинико-анамнестических данных участниц исследования установлено, что пациентки в группе 1 в сравнении с группой 2 были достоверно моложе ($p<0,001$). Исследуемые группы

Таблица 1. Смысловые и антисмысловые праймеры

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	Длина продукта, п.н.
RPL19	AATGAAATCGCCAATGCCAACTCC	CAGCCGGCGCAAAATCCTCA	228
AQP3	CCGCCATGGGTCGACAGAAGGAG	TGCCCCGGCTGAGCACAACCTG	159
ESR1	CTGCCAAGGAGACTCGCTACTGTG	TGCACTGGTTGGTGGCTGGACA	150
VEGF121	TCACCAAGGCCAGCACATAGGAGA	CGCCTCGGCTTGTCACATTTTTC	108
VEGF165	CTCACCAAGGCCAGCACATAGGAGAG	CTGAGCAAGGCCCACAGGGATTTTC	111

Таблица 2. Различия социо-демографических, клинико-анамнестических данных и гормонального профиля пациенток в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=23)	p-значение
Возраст женщин, лет	34,1 (27,7; 39,4)	42,1 (39,8; 44,1)	<0,001
Репродуктивный профиль пациенток			
Длительность бесплодия, лет	3,6 (1,5; 4,8)	5,4 (5,1; 9,3)	<0,001
Число попыток ЭКО или ИКСИ в анамнезе	0 (0;1)	2 (0;3)	<0,001
Гормональный профиль пациенток			
АМГ, нг/мл	2,2 (1,2; 3,1)	0,7 (0,3; 1,9)	<0,001
ФСГ, мЕд/мл	6,5 (3,2; 8,7)	10,2 (5,6; 12,1)	<0,001

были сопоставимы между собой по показателям менструальной функции (возраст менархе, длительность менструального цикла и менструального кровотечения), а также возрасту сексуального дебюта.

Соматические заболевания у пациенток представлены хроническими тонзиллитом, фарингитом, гастритом, энтероколитом, циститом, уретритом; атопическим дерматитом, бронхиальной астмой, аутоиммунным гипотиреозом и гиперпролактинемией. Все соматические заболевания на момент вступления пациенток в программу ВРТ были в состоянии стойкой ремиссии или компенсации. При анализе соматической заболеваемости не установлены различия между группами пациенток.

Гинекологическая заболеваемость исследуемых пациенток по данным анамнеза сопоставима в обеих группах; представлена хроническим сальпингоофоритом с тубэктомией, наружным генитальным эндометриозом и аденомиозом I–II стадии, интрамуральной миомой матки малых размеров и миомэктомией, полипами эндометрия и заболеваниями, передающимися половым путем (хламидиоз, гонорея). У пациенток, которым проводилось ЭКО в естественном цикле (группа 2) по сравнению с пациентками, проходившими стандартную ОС (группа 1) продолжительность бесплодия была больше (p<0,001), составив в среднем 5 лет.

При оценке акушерского анамнеза (число беременностей, число своевременных и преждевременных родов, число самопроизвольных и искусственных прерываний беременности) группы также были сопоставимы; обращает на себя внимание в целом низкая гравидарность и паритет у пациенток, включенных в исследование. Число попыток программ ЭКО или ИКСИ в анамнезе было выше в группе пациенток, проходивших лечение в естественном цикле (p<0,001). Число беременностей, наступивших в результате программ ВРТ, было сопоставимо в обеих группах.

Проведенный анализ гормонального профиля пациенток в обеих группах установил различия показателей АМГ (выше в группе 1) и ФСГ (выше в группе 2) (p<0,001). У пациенток в обеих группах в начале цикла ЭКО не выявлены различия в уровнях ЛГ, пролактина, СТГ, ТТГ, тироксина, эстрадиола, тестостерона, ДГЭА-С. Следует отметить, что все пациентки во время исследования не принимали гормональные средства с целью контрацепции.

В исследование были включены пациентки со сниженным сексуальным функционированием по данным опросника ИЖСФ (FSFI) (табл.3).

При анализе результатов показателей ИЖСФ (FSFI) у пациенток в группе 1 были выявлены более высокие показатели в сравнении с пациентками в группе 2. Установлены различия медианы между группами пациенток по доменам «возбуждение» (p=0,05), «любрикация» (p=0,04), тенденции различия медианы по домену «желание» (p= 0,09).

Чтобы оценить влияние стимуляции овуляции на молекулярные механизмы вагинальной секреции, связанные с сексуальной реакцией, у женщин со сниженным сексуальным функционированием проведен ПЦР-анализ генной экспрессии в соскобе эпителиальной ткани влагалища генов *AQP3, ESR1, VEGF121* и *VEGF165* (рисунок).

На основании ПЦР-анализа у пациенток с ОС (группа 1) установлены уровни экспрессии ESR1, превышающие в 2 раза (p=0,012) показатели у пациенток, проходивших программу ВРТ в естественном цикле (группа 2).

Рисунок. Относительный уровень экспрессии генов *AQP3, ESR1, VEGF121* и *VEGF165* у женщин со сниженным сексуальным функционированием в программах ВРТ при стимуляции суперовуляции (С) и в естественном цикле (Е);
***— указаны статистически значимые различия между группами**

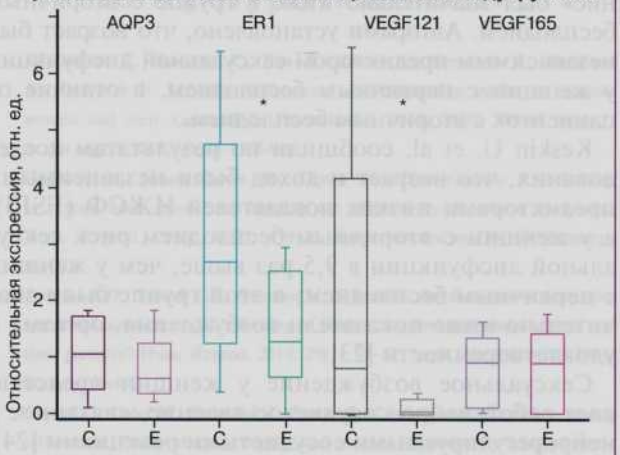


Таблица 3. Данные показателей опросника ИЖСФ (FSFI) в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 (n= 24)	Группа 2 (n= 23)	p-значение
Желание	4,2 (3,6; 4,5)	3,6 (3,6; 4,8)	0,09
Возбуждение	5,1(4,8; 5,4)	4,5 (4,2; 4,9)	0,05
Любрикация	4,8 (4,4; 4,8)	4,4 (4,2; 4,7)	0,04
Оргазм	5,2 (4,4; 5,2)	4,6 (4,2; 5,4)	0,26
Боль	6,0 (4,8; 6,0)	5,6 (4,8; 6)	0,41
Удовлетворенность	4,4 (4,0; 6,0)	4,8 (4,2; 5,8)	0,22
FSFI	26,5 (23,3; 30,5)	24,3 (21,9; 30,6)	0,31

Тест Манна–Уитни, данные представлены как медианы с интерквартильным размахом.

Также установлено, что уровень экспрессии VEGF121 в группе 1 превышал более чем в 13 раз (p=0,01) результаты в группе 2; при этом не выявлены различия уровней экспрессии VEGF165 между группами.

Уровень экспрессии AQP3 в вагинальном эпителии пациенток с ОС (группа 1) был выше в 1,64 раза по сравнению с пациентками, проходившими программу ВРТ в естественном цикле (группа 2), различия установлены на уровне тенденции (p=0,09).

Обсуждение

Сниженное сексуальное функционирование являлось одним из критериев включения в настоящее исследование. Несмотря на то, что в обеих группах у пациенток общий балл опросника ИЖСФ (FSFI) < 26,55, при анализе результатов установлены различия: у пациенток в группе 1 были выявлены более высокие показатели среднего в сравнении с пациентками в группе 2 по доменам «возбуждение» (p=0,05), «любрикация» (p=0,04), тенденции различия по домену «желание» (p=0,09).

Tanha F.D. et al. также сообщили о сниженном сексуальном функционировании у пациенток с первичным и вторичным бесплодием [22]. Анализ структуры сексуальных нарушений показал, что хотя общий балл ИЖСФ (FSFI) существенно не отличался между группами, средний балл показателя домена «желание» был значительно ниже в группе с вторичным бесплодием. Авторами установлено, что возраст был независимым предиктором сексуальной дисфункции у женщин с первичным бесплодием, в отличие от пациенток с вторичным бесплодием.

Keskin U. et al. сообщили по результатам исследования, что возраст и доход были независимыми предикторами низких показателей ИЖСФ (FSFI), а у женщин с вторичным бесплодием риск сексуальной дисфункции в 9,5 раз выше, чем у женщин с первичным бесплодием; в этой группе были значительно ниже показатели возбуждения, оргазма и удовлетворенности [23].

Сексуальное возбуждение у женщин представляет собой нейро-сосудистое явление, связанное с нейрорегулируемыми сосудистыми реакциями [24]. Любрикация – эстроген-зависимый физиологический процесс, является одним из показателей полового возбуждения. Данные, полученные на животных моделях *in vivo*, убедительно демонстрируют, что эстрогены, но не андрогены, регулируют генитальный кровоток, любрикацию и структурную целостность вагинальной ткани [25].

Эффекты эстрадиола в женском репродуктивном тракте в основном опосредуются его рецептором ER1. В данном исследовании ПЦР-анализ у пациенток с ОС в сравнении с пациентками, проходившими программу ВРТ в естественном цикле, показал больший уровень экспрессии ESR1 (p=0,012).

Как сообщили Li S. et al., отсутствие эпителиального ESR1 способствует потере ороговения, снижению целостности клеток, чрезмерному производству гликопротеинов, лейкоцитозу влагалища, что приведет к чрезмерной активности матриксной металлопротеиназы и последующей модификации внеклеточного матрикса [26]. Более того, эпителиальные клетки неспособны продуцировать кератины (Krt6a и Krt10), что приводит к формированию недифференцированного эпителиального слоя. Эти аберрантные модификации внеклеточного матрикса и недифференцированный эпителиальный слой приводят к потере целостности эпителиальной ткани, и клетки легко отделяются от стромы во время спаривания.

Таким образом, низкий уровень экспрессии ESR1 в эпителии влагалища может являться одним из патогенетических механизмов нарушения вагинальной секреции, генитальной сексуальной реакции (возбуждение, любрикация), а также диспареунии и вульводинии.

Исламов Р.Р. и соавт. сообщили о нейропротекторном действии эстрогенов, связанном с перекрестным взаимодействием эстрогенов с внутриклеточными сигнальными каскадами многих других биологически активных соединений, включающих активацию рецепторов эстрогена ERα и ERβ, а также VEGF [27].

VEGF является мощным митогеном, ангиогенным и нейротрофическим фактором, оказывающим стимулирующее, антиапоптотическое действие на все типы мышечных клеток и нейроны [9, 28–30]. Zhang Y. et al. на модели клеток эндотелия пупочной вены человека (HUVEC) показали, что изоформы VEGF 121 и VEGF 165 активируют разные сигнальные пути, которые способствуют различным специализированным биологическим функциям. VEGF 165 является более мощным индуктором пролиферации через активацию пути митоген-активированная протеинкиназа-киназа (MEK) / внеклеточный каскад сигнально-регулируемых киназ (ERK) (MEK/ERK) чем VEGF121 [17]. Напротив, VEGF121 индуцирует гиперпроницаемость, опосредованную специфическими киназами семейства Src.

Проведенный нами в исследовании ПЦР-анализ уровней экспрессии VEGF121 и VEGF165 в обеих группах показал существенные различия: в то время как уровень экспрессии VEGF165 в группах был сопоставим, уровень экспрессии VEGF121 различался в 13 раз (p=0,01). Таким образом, установлено, что у пациенток, получавших препараты для стимуляции функции яичников по протоколу с антГнРГ (рФСГ, рФСГ и ЛГ или чМГ), а также ХГЧ в дозе 8000–10000 МЕ в отличие от пациенток без стимуляции яичников, получавших ХГЧ в дозе 5000 МЕ, экспрессия VEGF121 была значительно более интенсивной, тогда как экспрессия VEGF165 была сопоставимой, что свидетельствует об индукции гиперпроницаемости у пациенток в группе 1, но не ангиогенеза. Более высокие показатели доменов ИЖСФ (FSFI) «возбуждение» (p=0,05), «любрикация» (p=0,04) у пациенток группы 1, по нашему мнению, обусловлены также повышенной экспрессией VEGF121. Снижение экспрессии VEGF121, а также его сигнальных путей может являться одним из патогенетических механизмов нарушения вагинальной секреции, генитальной сексуальной реакции (возбуждение, любрикация).

В настоящее время экспрессия VEGF хорошо изучена при некоторых видах глазных болезней, онкологических заболеваний, разработаны терапевтические препараты на основе анти-VEGF. Многообещающие терапевтические стратегии в лечении кожных заболеваний, включая псориаз и атопический дерматит, связывают с новым классом агентов на основе блокирования сигнальных путей VEGF [17]. Диспареуния при различных заболеваниях вульвы, включая склероатрофический лишай, атопический дерматит, нейродермит и пр., также является возможной терапевтической мишенью для будущих препаратов, регулирующих функцию VEGF.

Большой интерес в связи с терапевтическими возможностями вызывают и AQP, которые связаны с патогенезом значительного количества болезней человека. Так, активно проводятся клинические испытания модуляторов и ингибиторов AQP [31, 32]. Ribeiro J.C. et al. рассматривают различия между паттернами экспрессии AQP, как потенциальные биомаркеры репродуктивного здоровья, как мужчин, так и женщин [33]. Регуляция AQP в гаметах, репродуктивном тракте мужчин и женщин могут быть применены, по их мнению, для обеспечения лучших результатов лечения бесплодия в программах ВРТ.

В исследовании мы оценили уровень экспрессии AQP3 в вагинальном эпителии у женщин со сниженным сексуальным функционированием и установили отсутствие сверхэкспрессии в обеих группах, а также тенденцию (p=0,09) более высоких значений у пациенток с ОС в сравнении с пациентками, проходившими программу ЭКО в естественном цикле. Таким образом, уровень экспрессии AQP3 в эпителиальных клетках влагалища у пациенток значимо не различался, несмотря на различия гормональной терапии и возраста.

AQP3 позволяет транспортировать не только воду, но и глицерин, а также перекись водорода, что помогает передаче сигналов универсального фактора транскрипции (NF-κB), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [34]. В дополнение к этому, AQP3 играет роль в нормальной функции бактериального фагоцитоза макрофагами и в транспортировке Т-клеток, то есть во врожденном иммунитете [35, 36]. Эти данные позволяют предположить, что AQP3 является новой терапевтической мишенью для модуляции иммунного ответа при различных инфекционных и воспалительных состояниях.

Заключение

На основании проведенного исследования установлены различия пациенток в группе подготовки к ЭКО с ОС в сравнении с пациентками в группе подготовки к ЭКО в естественном цикле: они были моложе (p<0,001), у них была меньше длительность бесплодия (p<0,001), был выше уровень АМГ (p<0,001) и ниже уровень ФСГ (p<0,001).

В программах ВРТ в группе подготовки к ЭКО с ОС в сравнении с группой подготовки к ЭКО в естественном цикле у пациенток с низким сексуальным функционированием (FSFI < 26,55) установлены более высокие показатели медианы по доменам ИЖСФ (FSFI) «возбуждение» (p=0,05), «любрикация» (p=0,04), «желание» (p=0,09).

Методом ПЦР установлено, что у пациенток с ОС в сравнении с пациентками, проходившими программу ВРТ в естественном цикле, большие уровни экспрессии ESR1 (p=0,012), VEGF 121 (p=0,01), тенденция более высоких значений AQP3 (p=0,09); уровень экспрессии VEGF165 сопоставим в обеих группах. Высокие уровни экспрессии ESR1, VEGF121, AQP3 у пациенток с ОС ассоциированы с более высокими показателями доменов ИЖСФ (FSFI) «возбуждение», «любрикация», «желание».

Изученные особенности генной экспрессии факторов вагинальной трансклеточной секреции (AQP3, ESR1, VEGF121 и VEGF165) в программе ЭКО при гормональной стимуляции и в естественном цикле у женщин со сниженным сексуальным функционированием позволили определить некоторые патогенетические механизмы нарушений вагинальной секреции, генитальной сексуальной реакции (возбуждение, любрикация), а также формирования диспареунии. Полученные результаты раскрывают терапевтические возможности секреторных молекулярных компонентов при различных заболеваниях вульвы, включая склероатрофический лишай, атопический дерматит, нейродермит, вульводинию.

Литература/References

1. *Wischmann T., Schilling K., Toth B., Rösner S., Strowitzki T., Wohlfarth K., Kentenich H.* Sexuality, self-esteem and partnership quality in infertile women and men. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014; 74(8): 759-63. https://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1368461.
2. *Galhardo A., Moura-Ramos M., Cunha M., Pinto-Gouveia J.* Infertility is a trap: how defeat and trapping are affected by depressive symptoms. Hum. Reprod. 2016; 31(2): 419-26. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev311.
3. *Peterson B.D., Sejbaek C.S., Pirritano M., Schmidt L.* Are there severe depressive symptoms associated with infertility of distress in individuals about related and their partners? Hum. Reprod. 2014; 29(1): 76-82. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det412.
4. *Cizmeli C., Lobel M., Franasiak J., Pastore L.M.* Levels and associations among self-esteem, fertility distress, coping, and reaction to potentially being a genetic carrier in women with diminished ovarian reserve. Fertil. Steril. 2013; 99(7): 2037-44. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.033.
5. *Keramat A., Masoomi S.Z., Mousavi S.A., Poorolajal J., Shobeiri F., Hazavhei S.M.* Quality of life and its related factors in infertile couples. J. Res. Health Sci. 2014; 14(1): 57-63.
6. *Васильченко Г.С.*, ред. Общая сексопатология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1977: 75-87, 168-75. [Vasilchenko G.S., ed. General sexopathology. M.: Medicine, 1977: 75-87, 168-175 (in Russian)].
7. *Васильченко Г.С.*, ред. Общая сексопатология. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина; 2005. 510с. [Vasilchenko G.S., eds. General sexopathology. A guide for doctors. M.: Medicine, 2005, 512 p. (in Russian)].
8. *Kazakov D.V., Stewart C.J., Kacerovska D., Leake R., Kreuzberg B., Chudacek Z., Hora M., Michal M.* Prostatic-type tissue in the lower female genital tract: a morphologic spectrum, including vaginal tubulosquamous polyp, adenomyomatous hyperplasia of paraurethral Skene glands (female prostate), and ectopic lesion in the vulva. Am. J. Surg. Pathol. 2010; 34(7): 950-5. https://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e0f371.

9. *Koduri S., Goldhar A., Vonderhaar B.* Activation of vascular endothelial growth factor (VEGF) by the ER-α variant, ERΔ3. Breast Cancer Res. Treat. 2006; 95(1): 37-43. https://dx.doi.org/10.1007/s10549-005-9028-4.
10. *Huang Y.T., Zhou J., Shi S., Xu H.Y., Qu F., Zhang D.* et al. Identification of estrogen response element in aquaporin-3 gene that mediates estrogen-induced cell migration and invasion in estrogen receptor-positive breast cancer. Sci. Rep. 2015; 5: 12484. https://dx.doi.org/10.1038/srep12484.
11. *Nephew K.P., Long X., Osborne E., Burke K.A., Ahluwalia A., Bigsby R.M.* Effect of estradiol on estrogen receptor expression in rat uterine cell types. Biol. Reprod. 2000; 62(1): 168-77.
12. *Kim S.O., Oh K.J., Lee H.S., Ahn K., Kim S.W., Park K.* Expression of aquaporin water channels in the vagina in premenopausal women. J. Sex. Med. 2011; 8(7): 1925-30. https://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02284.x.
13. *Lee H.S., Kim S.O., Ahn K., Park K.* All-trans retinoic acid increases aquaporin 3 expression in human vaginal epithelial cells. Sex. Med. 2016; 4(4): e249-54. https://dx.doi.org/10.1016/j.esxm.2016.07.001.
14. *Dvorak H.F., Brown L.F., Detmar M., Dvorak A.M.* Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. Am. J. Pathol. 1995; 146(5): 1029-39.
15. *Sondell M., Sundler F., Kanje M.* Vascular endothelial growth factor is a neurotrophic factor which stimulates axonal outgrowth through the flk-1 receptor. Eur. J. Neurosci. 2000; 12(12): 4243-54. https://dx.doi.org/10.1046/j.0953-816X.2000.01326.x.
16. *Storkebaum E., Lambrechts D., Carmeliet P.* VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. Bioessays. 2004; 26(9): 943-54. https://dx.doi.org/10.1002/bies.20092.
17. *Zhang Y., Furumura M., Morita E.* Distinct signaling pathways confer different vascular responses to VEGF 121 and VEGF 165. Growth Factors. 2008; 26(3): 125-31. https://dx.doi.org/10.1080/08977190802105909.
18. *Reed B.G., Carr B.R.* The normal menstrual cycle and the control of ovulation. [Updated 2018 Aug 5]. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dhatariya K. et al., eds. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/
19. *Ullah K., Rahman T.U., Pan H.T., Guo M.X., Dong X.Y., Liu J.* et al. Serum estradiol levels in controlled ovarian stimulation directly affect the endometrium. J. Mol. Endocrinol. 2017; 59(2): 105-19. https://dx.doi.org/10.1530/JME-17-0036.
20. *Carosso A., Revelli A., Gennarelli G., Canosa S., Cosma S., Borella F.* et al. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. J. Assist. Reprod. Genet. 2020; 37(9): 2315-26. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-01878-4.
21. *Rosen R., Brown C., Heiman J., Leiblum S., Meston C., Shabsigh R.* et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J. Sex Marital Ther. 2000; 26(2): 191-208. https://dx.doi.org/10.1080/009262300278597.
22. *Tanha F.D., Mohseni M., Ghajarzadeh M.* Sexual function in women with primary and secondary infertility in comparison with controls. Int. J. Impot. Res. 2014; 26(4): 132-4. https://dx.doi.org/10.1038/ijir.2013.51.
23. *Keskin U., Coksuer H., Gungor S., Ercan C.M., Karasahin K.E., Baser I.* Differences in prevalence of sexual dysfunction between primary and secondary infertile women. Fertil. Steril. 2011; 96(5): 1213-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.007.
24. *Azadzoi K.M., Siroky M.B.* Neurologic factors in female sexual function and dysfunction. Korean J. Urol. 2010; 51(7): 443-9. https://dx.doi.org/10.4111/kju.2010.51.7.443.
25. *Woodard T.L., Diamond M.P.* Physiologic measures of sexual function in women: a review. Fertil. Steril. 2009; 92(1): 19-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.041.
26. *Li S., Herrera G.G., Tam K.K., Lizarraga J.S., Beedle M.T., Winuthayanon W.* Estrogen action in the epithelial cells of the mouse vagina regulates neutrophil infiltration and vaginal tissue integrity. Sci. Rep. 2018; 8(1): 11247. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-29423-5.
27. *Исламов Р.Р., Валиуллин В.В., Мурашов А.К.* Механизмы нейропротекторного действия эстрогенов, связанные с экспрессией фактора роста эндотелия сосудов. Биологический бюллетень РАН. 2007; 34: 110-9. [Islamov R.R., Valiullin V.V., Murashov A.K. Mechanisms of the neuroprotective action of estrogens associated with the expression of vascular endothelial growth factor. Biology Bulletin. 2007; 34: 110-9]. https://dx.doi.org/10.1134/S1062359007020021.
28. *Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N.* VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. Cell. 2019; 176(6): 1248-64.
29. *Giacca M., Zacchigna S.* VEGF gene therapy: therapeutic angiogenesis in the clinic and beyond. Gene Ther. 2012; 19: 622-9. https://dx.doi.org/10.1038/gt.2012.17.
30. *Theis V., Theiss C.* VEGF – A stimulus for neuronal development and regeneration in the CNS and PNS. Curr. Protein Pept. Sci. 2018; 19(6): 589-97. https://dx.doi.org/10.2174/1389203719666180104113937.
31. *Abir-Awan M., Kitchen P., Salman M.M., Conner M.T., Conner A.C., Bill R.M.* Inhibitors of mammalian aquaporin water channels. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(7): 1589. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20071589.
32. *Fiorentini D., Zambonin L., Dalla Sega F.V., Hrelia S.* Polyphenols as modulators of aquaporin family in health and disease. Oxid. Med. Cell. Longev. 2015; 2015: 196914. https://dx.doi.org/10.1155/2015/196914.
33. *Ribeiro J.C., Alves M.G., Yeste M., Cho Y.S., Calamita G., Oliveira P.F.* Aquaporins and (in)fertility: More than just water transport. Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 2020; 1867(3): 166039. https://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.166039.
34. *Hara-Chikuma M., Satooka H., Watanabe S., Honda T., Miyachi Y., Watanabe T., Verkman A.S.* Aquaporin-3-mediated hydrogen peroxide transport is required for NF-κB signalling in keratinocytes and development of psoriasis. Nat. Commun. 2015; 6: 7454. https://dx.doi.org/10.1038/ncomms8454.
35. *Zhu N., Feng X., He C., Gao H., Yang L., Ma Q.* et al. Defective macrophage function in aquaporin-3 deficiency. FASEB J. 2011; 25(12): 4233-9. https://dx.doi.org/10.1096/fj.11-182808.
36. *Hara-Chikuma M., Chikuma S., Sugiyama Y., Kabashima K., Verkman A.S., Inoue S., Miyachi Y.* Chemokine-dependent T cell migration requires aquaporin-3-mediated hydrogen peroxide uptake. J. Exp. Med. 2012; 209(10): 1743-52. https://dx.doi.org/10.1084/jem.20112398.

Поступила 25.02.2021
Принята в печать 03.06.2021
Received 25.02.2021
Accepted 03.06.2021

Сведения об авторах:
Стеняева Наталья Николаевна, к.м.н., с.н.с. отделения андрологии и урологии, ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. Тел.: +7(903)538-03-34. E-mail: nataliasten@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6495-3367. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Красный Алексей Михайлович, к.б.н., заведующий лабораторией цитологии, ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. Тел.: +7(495)438-22-72. E-mail: alexred@list.ru. ORCID: 0000-0001-7883-2702; Researcher ID: AAE-8138-2019. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Хритинин Дмитрий Федорович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Тел.: +7(495)609-14-00. ORCID: 0000-0001-9107-2357. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Бурдули Анна Георгиевна, к.м.н., с.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова, ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: burdulianna@gmail.com. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Садекова Алсу Амировна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории цитологии, ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. Тел.: +7(495)438-22-72.
E-mail: sialsad@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4726-7477; Researcher ID: AAI-3542-2020. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Костава Марина Нестеровна, к.м.н., акушер-гинеколог, врач высшей категории, ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России.
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Калинина Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова,
ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. Тел.: +7(495)438-14-32. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Natalia N. Stenyaeva, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Andrology and Urology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
E-mail: nataliasten@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6495-3367. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Alexey M. Krasnyi, PhD, Head of the Cytology Laboratory, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)438-22-72.
E-mail: alexred@list.ru. ORCID: 0000-0001-7883-2702; Researcher ID AAE-8138-2019. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Dmitry F. Khritinin, Corresponding Member of the RAS, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Psychiatry and Narcology, Faculty of General Medicine,
I.M. Sechenov FSMU, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-9107-2357. 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Anna G. Burduli, MD, PhD, Senior Researcher of IVF Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
E-mail: burdulianna@gmail.com. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Alsu A. Sadekova, PhD (Bio), researcher of the Cytology Laboratory, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)438-22-72.
E-mail: sialsad@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4726-7477; Researcher ID AAI-3542-2020. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Marina N. Kostava, PhD, obstetrician-gynecologist, doctor of the highest category, V.I. Kulakov NMRC for OG&P,
Ministry of Health of Russia. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Elena A. Kalinina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of IVF Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

ОБМЕН ОПЫТОМ

©Коллектив авторов, 2021

З.С. ХОДЖАЕВА, Н.И. КЛИМЕНЧЕНКО, К.Т. МУМИНОВА, К.А. ГОРИНА, В.Е. ФРАНКЕВИЧ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель. *Оценить «сцепленные свойства», эффективность и профиль безопасности препарата «Праджисан» при различных осложнениях беременности.*

Материалы и методы. *В данное проспективное когортное исследование были включены 49 женщин с одноплодной беременностью. Вязкость препаратов прогестерона измерялась с помощью капиллярного вискозиметра (Fungilab) при различных температурных режимах.*

Результаты. *Показатели вязкости у наиболее часто применяемых препаратов прогестерона («Праджисан», «Ипрожин», «Утрожестан») были практически сопоставимыми. 36 (73,4%) беременных применяли препарат вагинально, 8 (16,4%) – комбинированно (вагинально и перорально), 5 (10,2%) – перорально. Длительность терапии в каждой группе составила 62,0±10,2, 42,7±5,4 и 37,0±3,9 дня соответственно. Пероральное назначение препарата было связано с нарушением микробиоценоза влагалища. У 8 (16,3%) пациенток были отмечены преходящие нежелательные явления, имевшие место в течение первой недели применения препарата и не требующие отмены терапии. Беременность была успешно пролонгирована до доношенного срока в 95,9% случаев. Неблагоприятных неонатальных исходов ни в одном случае отмечено не было.*

Заключение. *Препарат «Праджисан» является эффективным, безопасным, хорошо переносимым и патогенетически обоснованным средством поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО, лечения беременных с угрозой прерывания, а также медикаментозной профилактики преждевременных родов.*

Ключевые слова: *микронизированный прогестерон, лютеиновая поддержка, угрожающий выкидыш, ретрохориальная гематома, угрожающие преждевременные роды, «короткая шейка матки», высокий риск преждевременных родов, лекарственная переносимость, комплаентность.*

Вклад авторов. Ходжаева З.С., Франкевич В.Е.: концепция и дизайн публикации; Муминова К.Т., Горина К.А.: подборка литературных источников, сбор и обработка материала; Клименченко Н.И., Франкевич В.Е.: оценка статистических методов публикаций, статистическая обработка собственных данных; Ходжаева З.С., Муминова К.Т., Горина К.А.: написание текста; Ходжаева З.С.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ходжаева З.С., Клименченко Н.И., Муминова К.Т., Горина К.А., Франкевич В.Е. Опыт применения препарата микронизированного прогестерона в акушерской практике. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 174-178
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.174-178

©A group of authors, 2021

Z.S. KHODZHAEVA, N.I. KLIMENCHENKO, K.T. MUMINOVA, K.A. GORINA, V.E. FRANKEVICH

EXPERIENCE WITH MICRONIZED PROGESTERONE IN OBSTETRIC PRACTICE

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective. *To evaluate the linked properties, efficacy, and safety profile of Prajisun in various complications of pregnancy.*

Materials and methods. *This prospective cohort study enrolled 49 women with a singlet pregnancy. The viscosity of progesterones was measured using a capillary viscometer (Fungilab) at various temperature conditions.*

Results. *The viscosity of the most commonly used progesterones (Prajisun, Iprojin, and Utrojestan) was comparable. Thirty-six (73.4%) pregnant women used a drug vaginally; 8 (16.4%) had a combination drug (vaginally and orally); 5 (10.2%) took orally. The duration of therapy in each group was 62.0±10.2, 42.7±5.4, and 37.0±3.9 days, respectively. The oral administration of a drug was associated with impaired vaginal microbiocenosis. Eight (16.3%) patients had transient adverse events that occurred during the first week of drug use and did not require discontinuation of therapy. Pregnancy was successfully prolonged to full-term in 95.9%. There were no adverse neonatal outcomes in any case.*

Conclusion. *Prajisun is an effective, safe, well-tolerated, and pathogenetically justified agent for luteal phase support in IVF cycles, for treatment of pregnant women with a threatened miscarriage, and for drug prevention of premature birth.*

Keywords: micronized progesterone, luteal support, threatened abortion, retrochorial hematoma, threatened premature birth, short cervix, a high risk for premature birth, drug tolerance, compliance.

Authors' contributions. Khodzhaeva Z.S., Frankevich V.E.: concept and design of the publication; Muminova K.T., Gorina K.A.: selection of literary sources; material collection and processing; Klimenchenko N.I., Frankevich V.E.: evaluation of statistical methods for publications; statistical processing of own data; Khodzhaeva Z.S., Muminova K.T., Gorina K.A.: writing the text; Khodzhaeva Z.S.: editing.

Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The article has been without financial support.

For citation: Khodzhaeva Z.S., Klimenchenko N.I., Muminova K.T., Gorina K.A., Frankevich V.E. Experience with micronized progesterone in obstetric practice. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 174-178 (in Russian).

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.174-178

Результаты медико-биологических исследований доказали многофакторность больших акушерских синдромов, к которым также относятся состояния, связанные с прерыванием беременности в различные сроки: привычный выкидыш, преждевременные роды [1–3]. Вместе с тем, несмотря на их полиэтиологичность, одной из врачебных стратегий с доказанной эффективностью является назначение препаратов микронизированного прогестерона целевой группе беременных.

Препарат «Праджисан» в качестве действующего вещества содержит натуральный микронизированный прогестерон. Используется для лечения различных акушерских и гинекологических патологий. Он был разработан в соответствии с требованиями Качественной производственной практики – GMP (good manufacturing practice) в 2000-е гг. И, если эффективность препарата была достаточно изучена [4–8], то комплаентность применения препарата «Праджисан» требует детализации.

Известно, что при вагинальном пути введения удается быстро создать необходимые концентрации прогестерона в матке. Ранее был описан механизм «первичного прохождения через матку», что объясняет преимущество таргетного воздействия при вагинальном применении, максимальной эффективности прогестерона при минимальных побочных эффектах [9, 10]. Оптимальный состав препарата «Праджисан» способствует максимальной биодоступности прогестерона при интравагинальном введении, а эффективная концентрация поддерживается более стабильно и продолжительно за счет оптимальной вязкости.

Поскольку переносимость препаратов при вагинальном применении зависит от связывания со слизистой влагалища за счет вспомогательных веществ, в первую очередь вида масла (арахисовое или растительное), то определенный интерес представляет исследование связывающих эффектов препаратов натурального прогестерона, в том числе и «Праджисана». Вязкость масла, а именно его способность к растеканию и «сцепленности» со слизистой влагалища, является важной характеристикой вагинальных препаратов. Существуют две связанные между собой величины, характеризующие вязкость жидкости, – это динамическая (абсолютная) и кинематическая вязкость (отношение динамической вязкости к плотности жидкости). Кинематическая вязкость может быть рассчитана как отношение динамической вязкости к плотности вещества (масла) и своим прохождением соответствует классическим методам измерения вязкости, таким как время вытекания заданного объема через калибровочное отверстие под действием силы тяжести.

Целью исследования явилось изучение «сцепленных свойств» препарата «Праджисан», а также его эффективности и профиля безопасности при различных акушерских состояниях.

Материалы и методы

Вязкость препаратов прогестерона измерялась с помощью капиллярного вискозиметра (Fungilab) при различных температурных режимах. Нами было проведено открытое проспективное когортное исследование по оценке эффективности и комплаентности препарата «Праджисан» у 49 беременных одним плодом. Показаниями к применению препарата являлись: лютеиновая поддержка в программе ЭКО (n=8), угрожающий выкидыш с кровяными выделениями (n=9), угрожающие преждевременные роды (n=10), ультразвуковые признаки укорочения шейки матки у «асимптомных» беременных (от 10 до 25 мм) в 18–236/7 недель беременности (n=7), преждевременные роды в анамнезе (n=8) или поздний выкидыш (n=7). Праджисан назначался ежедневно по 200–600 мг (в зависимости от клинической ситуации) с момента установления вышеперечисленных состояний. Длительность терапии определялась положительной клинической картиной или стабильной длиной «короткой» шейки матки у беременных с отягощенным акушерским анамнезом. Всем женщинам были проведены общеклинические и лабораторные исследования (ультразвуковое исследование, влагалищные и цервикальные мазки, клинические анализы крови, общий анализ мочи, определение глюкозы крови, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), термостабильной фракции щелочной фосфатазы (ТЩФ), общего и прямого билирубина, общего белка крови, параметров гемостаза (концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, про-

тромбиновое время по Квику, международное нормализованное отношение, D-димер). Лабораторные анализы повторялись регулярно через 2 недели. Также были оценены эффективность и комплаентность препарата «Праджисан», проанализированы исходы беременности.

Результаты

Показатели вязкости препаратов прогестерона представлены на рисунке.

Согласно полученным данным (рисунок), прослеживается тенденция к снижению вязкости при температуре 36,6°С и ⩽37,2°С (которая может иметь место в I триместре беременности за счет гипертермического эффекта прогестерона) у всех препаратов прогестерона: у «Праджисана» – 39 и 36,5 мм²/с, у «Ипрожина» – 37,8 и 35,5 мм²/с и у «Утрожестана» – 35,5 и 33,7 мм²/с соответственно. Как видно, показатели вязкости у перечисленных препаратов прогестерона были практически сопоставимыми.

Средний возраст беременных составил 30,71±4,14, основной – 33,26±5,24 года.

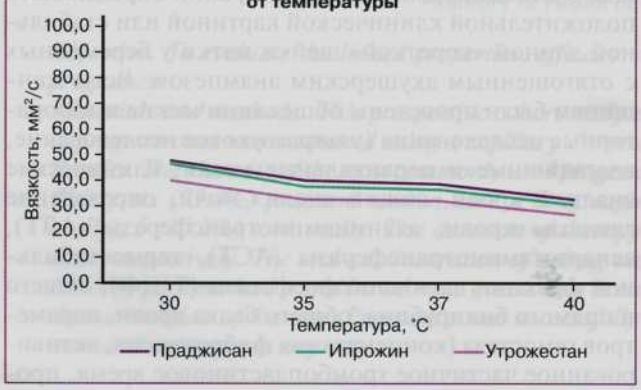
Анамнестические сведения о перенесенных соматических заболеваниях, характере становления и особенностях менструальной функции были практически однородными. Все беременные жили в единой климатогеографической зоне. Заслуживали внимания данные акушерского и репродуктивного анамнеза, а также особенности течения беременности, послужившие показанием к назначению препарата «Праджисан».

Длительность терапии у беременных составила 62,0±10,2 дня при влагалищном применении, 42,7±5,4 дня при комбинированном применении и 37,0 ± 3,9 дня при пероральном применении препарата «Праджисан».

36 (73,4%) беременных применяли препарат вагинально, 8 (16,4%) – комбинированно (вагинально и перорально), 5 (10,2%) – перорально.

Поддержка лютеиновой фазы [11] препаратом «Праджисан», начатая с момента переноса бластоцисты, продолжилась при положительном анализе на β-субъединицу хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ) и проведении расширенного комбинированного скрининга в 12–13 недель. При этом дозировки препарата варьировали от 600 мг в сутки

Рисунок. Зависимость вязкости препаратов прогестерона от температуры



на протяжении до 8 недель с постепенным снижением дозы до 200 мг в сутки к 12–13-й неделе беременности, затем препарат отменяли. Все беременные применяли препарат вагинально. Лабораторные анализы крови оставались в пределах нормативных значений. Женщины отмечали хорошую переносимость препарата.

У 9 беременных отмечался угрожающий выкидыш, в том числе у 6 беременных с ретрохориальной гематомой в 9–12 недель беременности с размерами до 4–5 см и нарушением микробиоценоза влагалища в виде дисбиотических процессов (отмечено меньшее видовое разнообразие лактобацилл и меньшая частота выделения отдельных представителей рода *Lactobacillus:* доминирование *L. iners* и редуцирование *L. crispatus* (p=0,0440; ОШ 0,21; 95% ДИ 0,05–0,89), а также выявлены следующие статистически значимые виды условно-патогенных микроорганизмов (УПМ): *Escherichia coli (E. coli), Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis), Enterococcus faecalis (E. faecalis), Enterobacteriaceae spp., Peptostreptococcus spp.* (p<0,05). То есть вагинальные микробные сообщества (community state type, CST) отличались значительным разнообразием (CST IV–V), в связи с чем были назначены местная терапия (санация влагалища) в течение 7–10 дней и перевод на пероральный прием препарата «Праджисан». В контрольных мазках отмечалось снижение титра УПМ и доминирование лактобацилл с преобладанием *L. crispatus.* Эхографические признаки ретрохориальной гематомы свидетельствовали об уменьшении ее размеров и перехода в стадию организации. Клинически отмечалась регрессия симптомов угрожающего выкидыша с отсутствием кровяных выделений. В 3 случаях было продолжено вагинальное применение препарата «Праджисан» с повышением дозы до 600 мг в сутки. Динамика основных лабораторных показателей в зависимости от режима применения препарата «Праджисан» у беременных с угрожающим выкидышем и ретрохориальной гематомой выявила следующие особенности при пероральном приеме: тенденцию к повышению печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) у 2 беременных (p<0,05); повышение концентрации Д-димера до 2000 нг/мл у 5 беременных с ретрохориальной гематомой больших размеров (5,0×4,0 см) в стадии организации, при отсутствии значимых изменений в плазменном звене гемостаза и количестве тромбоцитов.

36 (73,4%) беременных применяли препарат «Праджисан» вагинально по перечисленным ранее показаниям. Длительность применения составила 9–10 недель. Клинически у пациенток отмечались регрессия симптомов угрожающих преждевременных родов и/или стабильная длина эхографически «короткой» шейки матки, состояние психологического комфорта и уверенности в успешном завершении беременности.

В процессе динамического обследования 9/36 (25%) беременным потребовались переход на пероральный, а затем комбинированный прием препарата в связи с необходимостью местного лечения по поводу восстановления нормобиоценоза влагалища. Длительность этого режима терапии не превышала

6 недель. При этом в 2/9 случаев (22,2%) отмечалось статистически незначимое ($p>0,05$) повышение печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), которые до лечения составили 23,56±7,5 и 28,44±5,4 МЕ/л, а после лечения соответственно 34,56±7,5 МЕ/л ($p=0,09$) и 36,76±4,5 МЕ/л ($p=0,12$). Явления холестатической желтухи с повышением концентрации прямого билирубина до верхненормальных значений (5,5 мкмоль/л) и ферментов АЛТ и АСТ до 90 и 102 МЕ/л имели место в 1 случае (11,1%).

Беременность завершилась благополучными своевременными родами у 47/ 49 (95,9%) пациенток. В 2 случаях (4,1%) имели место поздние преждевременные роды в 36 недель и 5 дней и преждевременное излитие околоплодных вод в 33 недели и 5 дней с последующим благополучным родоразрешением в обоих случаях. В доношенном сроке новорожденные имели нормальные массо-ростовые показатели. Оценка состояния по шкале Апгар составила 7–9 баллов. Неблагоприятных неонатальных исходов не отмечалось ни в одном случае.

Таким образом, большинство пациенток – 41/49 (83,7%) не отмечали каких-либо нежелательных явлений и хорошо переносили препарат «Праджисан». В 8/49 случаев (16,3%) применения препарата отмечены невыраженные нежелательные явления, которые не требовали отмены терапии: незначительное головокружение по утрам – 1 (2,0%), зуд/жжение – 1 (2,0%); сонливость (при пероральном приеме) – 1 (2,0%); быстрая смена настроения (при пероральном приеме) – 2 (4,1%); вагинальное кровотечение – 1 (2,0%); холестатическая желтуха (при пероральном и последующем комбинированном приеме) – 1 (2,0%); запор (при пероральном и вагинальном применении) – 2 (4,1%). Стоит отметить, что все перечисленные нежелательные явления были преходящими и отмечались в течение первой недели приема препарата. У единственной беременной с холестатической желтухой, диагностированной на 4-й неделе лечения, препарат был отменен.

В настоящее время в связи с углубленным изучением эффектов пренатального программирования, течения внутриутробного детства с точки зрения применения лекарственных препаратов и их воздействия на состояние здоровья взрослого человека безопасность терапии беременных выходит на авансцену лечебных стратегий. Препараты микронизированного прогестерона имеют обширную доказательную базу в отношении эффективности по ряду терапевтических направлений и благоприятный профиль безопасности, подтвержденный многолетней клинической практикой [12–16], что в полной мере относится и к препарату «Праджисан».

Заключение

Таким образом, препарат «Праджисан» является эффективным, безопасным, хорошо переносимым и патогенетически обоснованным средством поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО, лечения беременных с угрозой прерывания на ранних и поздних сроках, а также медикаментозной профилактики преждевременных родов у беременных с отягощенным акушерским анамнезом.

Литература/References

1. *Romero R., Dey S.K., Fisher S.J.* Preterm labor: One syndrome, many causes. Science. 2014; 345(6198): 760-5. https://dx.doi.org?https://dx.doi.org/10.1126/science.1251816.
2. *Romero R.* Prenatal medicine: The child is the father of the man. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2009; 22(8): 636-9. https://dx.doi.org/10.1080/14767050902784171.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil. Steril. 2012; 98(5): 1103-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
4. *Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S.* Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; (11): CD003511. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003511.pub5.
5. *Coomarasamy A., Harb H.M., Devall A.J., Cheed V., Roberts T.E., Goranitis I.* et al. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT. Health Technol. Assess. 2020; 24(33): 1-70. https://dx.doi.org/110.3310/hta24330.
6. *Мальцева Л.И., Никогосян Д.М.* Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности. Гинекология. 2015; 17(2): 56-9. [Maltseva L.I., Nikogosyan D.M. The effectiveness of micronized progesterone for the prevention of miscarriage. Gynecology. 2015; 17(2): 56-9. (in Russian)].
7. *Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С., Зыков Е.В.* Прогестерон и репродуктивные потери. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 109-14. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.109-114. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Pobedinskaya O.S., Zykov E.V. Progesterone and reproductive losses. Obstetrics and Gynecology. 2017; 8: 109-14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.109-114.
8. *Гончарова С.В., Башмакова Н.В.* Потеря беременности: патогенетическая терапия и ее исходы у женщин группы высокого риска. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(3): 19-26. [Goncharova S.V., Bashmakova N.V. Pregnancy loss: pathogenetic therapy and its outcomes in high-risk women. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2014; 13(3): 19-26. (in Russian)].
9. *Bulletti C., de Ziegler D., Flamigni C., Giacomucci E., Polli V., Bolelli G., Franceschetti F.* Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. Hum. Reprod. 1997; 12(5): 1073-9. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/12.5.1073.
10. *Joshi J.T.* A review on micronization techniques. J. Pharm. Sci. Technol. 2011; 3(7): 651-81.
11. ESHRE Guideline on Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. 2017.
12. *Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S., Gupta P.* et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages - a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation, Health Technol. Assess. 2016; 20(41): 1-92. https://dx.doi.org/10.3310/hta20410.
13. *Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J., Quenby S., Stephenson M.D., Sierra S.* et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 223(2): 167-76. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.006.
14. *Ogwulu C.B.O., Goranitis I., Devall A.J., Cheed V., Gallos I.D., Middleton L.J.* et al. The cost-effectiveness of progesterone in preventing miscarriages in women with early pregnancy bleeding: an economic evaluation based on the PRISM trial. BJOG. 2020; 127(6): 757-67. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16068.

15. McNamara H.C., Wood R., Chalmers J., Marlow N., Norrie J., MacLennan G. et al. STOPPIT Baby Follow-up Study: the effect of prophylactic progesterone in twin pregnancy on childhood outcome. PLoS One. 2015; 10(4): e0122341. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122341.
16. *Devall A.J., Papadopoulou A., Podesek M., Haas D.M., Price M.J., Coomarasamy A., Gallos I.D.* Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst. Rev. 2021; (4): CD013792. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013792.pub2.

Поступила 13.07.2021
Принята в печать 16.07.2021
Received 13.07.2021
Accepted 16.07.2021

Сведения об авторах:
Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института акушерства, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: zkhodjaeva@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Клименченко Наталья Ивановна, к.м.н., с.н.с. 1-го акушерского отделения патологии беременности, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: n_klimenchenko@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Муминова Камилла Тимуровна, к.м.н., м.н.с. 1-го акушерского отделения патологии беременности, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: k_muminova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Горина Ксения Алексеевна к.м.н., младший научный сотрудник 1-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: k_gorina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Франкевич Владимир Евгеньевич, д.ф.-м.н., заведующий отделом системной биологии, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Zulfiya S. Khodzhaeva, MD, PhD, Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. E-mail: zkhodjaeva@mail.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Nataliya I. Klimenchenko, PhD, Senior Researcher of High Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. E-mail: n_klimenchenko@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Kamilla T. Muminova, PhD, Researcher of High Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. E-mail: k_muminova@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Kseniya A. Gorina, PhD, Researcher of High Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. E-mail: k_gorina@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Vladimir E. Frankevich, PhD, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Head of System Biology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Регистрационное удостоверение № ЛП-000698

Праджисан
прогестерон

РЕАЛИЗУЕТ ВСЕ СВОЙСТВА ЭНДОГЕННОГО ПРОГЕСТЕРОНА

ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ДО 34 НЕДЕЛИ БЕРЕМЕННОСТИ[1-8]

Капсулы содержат в качестве вспомогательного вещества арахисовое масло с момента регистрации[1]

1. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Праджисан с изменениями от 28.09.2020 www.grls.rosminzdrav.ru 2. При наличии показаний согласно инструкции по медицинскому применению. 3. Бруно Де Линьер Натуральный прогестерон и его особенности Российский Вестник Акушера гинеколога №3, 2003, стр. 27-30. 4. Маклецова С.А., Курочкина И.О., Катаева О.А. «Роль ПИБФ и цитокинов в патогенезе преждевременных родов// Status Praesens, - М., 2014, № 7 с. 57-61. 5. Rylance PB, Brincat M, Lafferty K, deTrafford JC, Brincat S, Parsons V, et al. Natural progesterone and antihypertensive action. Br Med J 1985; 290: 13–14; 6. Kind FA, Ciaccio LA, Benagiano G. Increasing oral bioavailability of progesterone by formulation. J Steroid Biochem 1978; 9: 83–84.8; 7. Maxson WS, Hargrove JT. Bioavailability of oral micronized progesterone. Fertil Steril. 1985 Nov;44(5):622-6. PMID: 4054341. 8. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С., Алиева Э.А. «Контраверсии споткнувшейся беременности», «Status Praesens» 2014, № 1, стр. 25-31.

Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия)
Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8, оф. 29, 30
Тел.: +7 (495) 234-51-70, факс: +7 (495) 234-56-19

Июль 2021
Rx-Praj-Health-10-07/2021

РЕКЛАМА

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

©Коллектив авторов, 2021

Л.А. ОЗОЛИНЯ[1], Т.Н. САВЧЕНКО[1], Н.Р. ОВСЕПЯН[2], Х.А. БАХОДУРОВА[1], А.В. ОВЕРКО[1]

ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА ПОСЛЕ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2]ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

Цель. *Снижение риска воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности.*

Материалы и методы. *В исследовании приняли участие 117 пациенток от 18 до 35 лет после вакуум-аспирации остатков плодного яйца. Всех обследовали в первые сутки и через 1 месяц: тесты «Инбиофлор», «Фемофлор»; уровень IgA, IgM, IgG в крови; гемостазиограмма и УЗИ малого таза. В связи с выявлением облигатно-патогенной микрофлоры 25 больных исключены из исследования. Оставшихся разделили на 2 группы: 45 и 47 человек. Всем проведена профилактическая противовоспалительная терапия: перорально доксициклина гидрохлорид, пробиотик (Lactobacillus rhamnosus и Lactobacillus reuteri), при кандидозе – однократно интравагинально сертаконазол. В 1-й группе – дополнительно магнитно-лазерная и озонотерапия.*

Результаты. *Среднее количество лактобацилл в биопробах в первые сутки – 42,5±8,2%, условно-патогенной микрофлоры – от 2 до 10% от общей бактериальной массы (ОБМ). После лечения количество лактобацилл увеличилось ($p<0,05$) и достигло нормальных значений, а количество условно-патогенной микрофлоры уменьшилось ($p<0,05$), за исключением анаэробной микрофлоры во 2-й группе (более 10% от ОБМ). Уровни IgA и IgM на фоне лечения нормализовались, IgG – достоверно увеличился ($p<0,05$). Состояние гемостаза: гиперкоагуляция до лечения – нормокоагуляция после лечения ($p<0,05$). УЗИ органов малого таза: у пациенток 1-й группы не было выявлено изменений, характерных для воспалительного процесса, во 2-й группе – в 10,6% наблюдений отмечено расширение полости матки с неоднородным содержимым, утолщение М-эха; проведено дополнительное лечение.*

Заключение. *Удалось восстановить микробиоту влагалища, состояние гемостаза, улучшить иммунный статус и предотвратить возможные воспалительные осложнения. Результаты лечения в 1-й группе были лучше, физиотерапия повысила его эффективность.*

Ключевые слова: *самопроизвольный выкидыш, тесты «Фемофлор» и «Инбиофлор», иммуноглобулины IgA, IgM, IgG; гемостазиограмма, магнитно-лазерная терапия, озонотерапия.*

Вклад авторов. Озолиня Л.А.: концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Савченко Т.Н.: анализ полученных данных; Овсепян Н.Р.: сбор и обработка материала; Баходурова Х.А., Оверко А.В.: статистическая обработка данных.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование. Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «ИНВИТРО».

Для цитирования: Озолиня Л.А., Савченко Т.Н., Овсепян Н.Р., Баходурова Х.А., Оверко А.В. Профилактика хронического эндометрита после самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 180-186
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.180-186

©A group of authors, 2021

L.A. OZOLINYA[1], T.N. SAVCHENKO[1], N.R. OVSEPYAN[2], H.A. BAHODUROVA[1], A.V. OVERKO[1]

PREVENTION OF CHRONIC ENDOMETRITIS AFTER MISCARRIAGE IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

[1]N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]"INVITRO" LLC, Moscow, Russia

Objective. *To reduce the risk of inflammatory complications after miscarriage in the first trimester.*

Materials and methods. *The investigation enrolled 117 patients aged 18 to 35 years after vacuum aspiration for the ovum remains. On the first day and after 1 month, all the patients were examined using Inbioflor, Femoflor and blood IgA, IgM, and IgG tests, a hemostasiogram, and pelvic ultrasound. Twenty-five patients were excluded from the study because they had been detected to have pathogenic obligate bacteria. The remaining patients were divided into 2 groups: 45 and 47 individuals. All the patients received preventive anti-inflammatory therapy: oral doxycycline hydrochloride and a probiotic (Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus reuteri); sertaconazole was once administered intravaginally in patients with candidiasis. Group 1 had additionally magnet-and-laser and ozone therapy.*

Results. *On the first day, the mean number of lactobacilli in the bioassays was 42.5±8.2% of the total bacterial mass (TBM) and that of opportunistic pathogenic bacteria was 2 to 10%. After treatment, the number of lactobacilli increased ($p<0.05$) and reached normal values, and that of opportunistic pathogens decreased ($p<0.05$), with the exception of anaerobes (more than 10% of the TBM) in Group 2. During treatment, IgA and IgM levels normalized; IgG increased significantly ($p<0.05$). There was hypercoagulation before treatment and normal coagulation after treatment ($p<0.05$). Pelvic ultrasound revealed no changes characteristic of the inflammatory process in Group 1 and showed expansion of the uterine cavity with a heterogeneous mass, as well as M-echo thickening in 10.6% of cases in Group 2; additional treatment was performed.*

Conclusion. *The investigators could restore the vaginal microbiota and the state of hemostasis, improve the immune status, and prevent possible inflammatory complications. In Group 1, the results of treatment were better; physiotherapy enhanced its efficiency.*

Keywords: *miscarriage; Femoflor and Inbioflor, IgA, IgM, IgG; hemostasiogram; magnetic and laser therapy, ozone therapy.*

Authors' contributions. Ozolinya L.A.: concept and design of the investigation; writing the text; editing; Savchenko T.N.: analysis of the findings; Ovsepyan N.R.: material collection and processing; Bahodurova H.A., Overko A.V.: statistical data processing.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Financing. The article is published with a financial support from the "INVITRO" LLC.

For citation: Ozolinya L.A., Savchenko T.N., Ovsepyan N.R., Bahodurova H.A., Overko A.V. Prevention of chronic endometritis after miscarriage in the first trimester of pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 180-186 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.180-186

В связи с низкой рождаемостью в нашей стране остро стоит проблема борьбы с невынашиванием беременности как одной из главных составляющих репродуктивных потерь. Исследования многих авторов доказывают, что потеря беременности в I триместре может свидетельствовать об уже имеющихся нарушениях в репродуктивной системе, которые в дальнейшем могут усугубляться, приводя к привычному невынашиванию, внематочной беременности, хроническим воспалительным заболеваниям женских половых органов, в том числе к хроническому эндометриту [1–3].

Воспалительные заболевания репродуктивной системы занимают одно из первых мест среди причин репродуктивных нарушений. Важно отметить, что после свершившегося выкидыша развитию эндометрита могут способствовать не только облигатные, но и условно-патогенные микроорганизмы. Активация условно-патогенной микрофлоры зависит не только от концентрации микроорганизмов, но и от состояния иммунитета, что необходимо учитывать при проведении лекарственной терапии. Вместе с тем на фоне применения антибиотиков нередко возникает дисбиоз, отрицательное действие которого на здоровье женщин в настоящее время уже не требует доказательств. В литературе появляется все больше работ, посвященных восстановлению и поддержанию нормальной микробиоты, которая играет исключительно важную роль в нормализации иммунного статуса и профилактике гинекологических и экстрагенитальных заболеваний [3–5].

Помимо создания новых и более эффективных антибактериальных препаратов, продолжается поиск других методов противовоспалительного лечения, например, использование лазерного излучения, воздействие переменного магнитного поля на органы малого таза, а также инфузий озонированных растворов. Физиотерапию применяют для лечения многих заболеваний, включая и воспалительные заболевания женских половых органов. Лазерное излучение, магнитное поле, озонотерапия обладают не только противовоспалительным, но и иммуномодулирующим эффектом, улучшают регенеративные процессы и снижают сенсибилизацию, они могут быть применены у больных с аллергическими реакциями на антибиотики [1, 2].

Цель проведенного исследования – снижение риска воспалительных осложнений после самопроизвольного прерывания беременности в I триместре для полноценного восстановления репродуктивной функции путем применения антибактериальных, пробиотических средств и физиотерапии.

Материалы и методы

В исследование изначально были включены 117 женщин в возрасте от 17 до 35 лет после самопроизвольного прерывания беременности в сроке 6–12 недель. Всем пациенткам проведены вакуум-аспирация содержимого полости матки и всестороннее обследование, включающее микробиологическое исследование соскоба из цервикального канала и со стенки влагалища тестами «Инбиофлор» и «Фемофлор-16» в 1-е сутки после прерывания беременности и через 1 месяц. Данные тесты представляют собой полимеразную цепную реакцию с детекцией результатов в режиме реального времени. «Инбиофлор» позволяет диагностировать наличие в биопробе следующих безусловных патогенов: *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium*. Используя «Фемофлор-16», можно выявить анаэробные микроорганизмы (облигатные и факультативные), грибы, уреа- и микоплазмы, сравнив с объемом бактериальной массы (ОБМ) нормофлоры, при этом также определяют качество взятия материала. Помимо микробиологических исследований, всем пациенткам определяли концентрации иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови и показатели гемостазиограммы в динамике. Всем пациенткам в динамике выполняли также ультразвуковое исследование органов малого таза.

Пациентки с выявленной тестом «Инбиофлор» безусловно-патогенной микрофлорой (n=25) исключены из исследования, в дальнейшем им проводили необходимое лечение с последующим контролем излеченности. Оставшихся 92 пациенток разделили на 2 группы (1-я группа – 45 человек, 2-я – 47 человек), в зависимости от состава комплексной противовоспалительной терапии. Всем пациенткам проведена антибактериальная терапия (доксициклина гидрохлорид 100 мг/сут) в течение 7 дней. При наличии в микробиологических исследованиях элементов гриба рода *Candida* пациентки получали однократно интравагинально суппозиторий, содержащий 300 мг сертаконазола. Кроме того, начиная с первого дня антибактериальной терапии, всем назначали перорально пробиотик – капсулы, содержащие *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus reuteri*, для восстановления микробиоты влагалища. Пациенткам 1-й группы в стационаре и амбулаторно дополнительно проводили физиотерапию: магнитно-лазерное облучение малого таза (интравагинально и трансабдоминально, на курс 6–8 процедур) и озонотерапию (внутривенная инфузия озонированного физраствора, на курс 6–8 процедур). Пациентки 2-й группы в связи с занятостью на работе и/или учебе от физиотерапии отказались.

Статистический анализ

Все полученные цифровые результаты клинико-лабораторных исследований обрабатывали методами вариационной статистики. Вычисляли среднюю статистическую величину, среднее квадратичное отклонение, ошибку средней, критерий Стьюдента. Различие расценивали как значимое, если «уровень значимости» (p) был меньше 0,05.

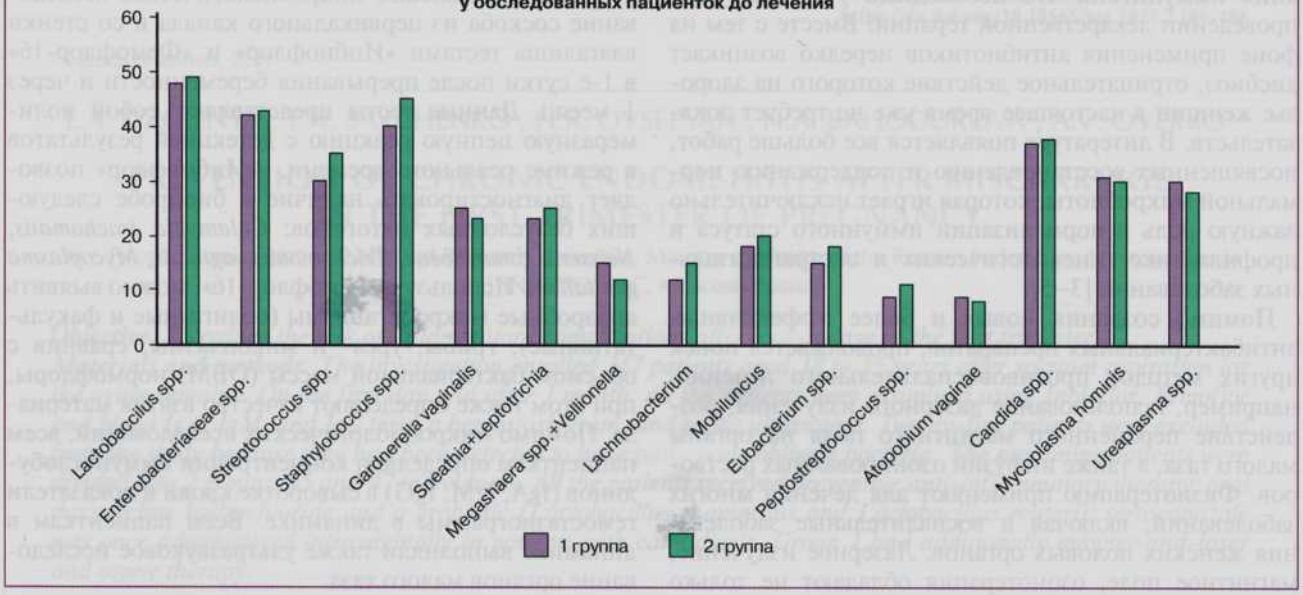
Результаты и обсуждение

При обследовании пациенток обеих групп методом «Фемофлор-16» в 1-е сутки после самопроизвольного выкидыша нормобиота влагалища не была зарегистрирована ни в одном наблюдении. Количество лактобацилл в биопробах было снижено, варьировало от 30 до 55% (в норме превышает 70% от ОБМ) и в среднем составило 42,5±8,2%. Показатели условно-патогенной микрофлоры в норме должны быть не более 10^3–10^4 КОЕ/мл, что составляет 0,01% ОБМ. У всех обследованных больных относительные показатели условно-патогенной микрофлоры были умеренно повышены, в пределах от 2 до 10% от ОБМ. Наиболее часто повышение относительного показателя отмечено в отношении стафилококка, стрептококка, энтеробактерий (факультативные и облигатные анаэробы), грибов рода *Candida*, мико- и уреаплазм (рис. 1).

Условно-патогенные микроорганизмы, как известно, в определенных условиях, например, при повышенном их количестве и снижении локального иммунитета, могут вызвать воспалительный процесс (неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов), поэтому назначение антибиотика широкого спектра действия было оправданным. Антимикотик сертаконазол назначали пациенткам с выявленным в отделяемом из половых путей мицелием гриба: 15 (33,3%) и 17 (36,2%) пациенткам 1-й и 2-й групп соответственно. Сертаконазол является производным бензотиофена и имидазола, обладает тройным механизмом действия: фунгицидным, фунгистатическим, а также ингибирует диморфную трансформацию (переход гриба из непатогенной формы в патогенную), назначается однократно. Согласно данным литературы, препарат воздействует на резистентные формы грибов, включая *Candida non-albicans*, при этом отсутствует перекрестная резистентность грибов к сертаконазолу, обладает антибактериальной активностью в отношении стафилококков и стрептококков, не оказывая действия на лактобациллы [6–8].

Одновременно с началом антибактериальной терапии всем больным назначали перорально пробиотик – капсулы, содержащие *Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14*, которые являются представителями нормальной вагинальной микрофлоры, для

Рис. 1. Частота выявления (в % от общей бактериальной массы) различных микроорганизмов методом «Фемофлор-16» у обследованных пациенток до лечения



восстановления нормобиоты влагалища. После перорального приема капсула проходит через желудок и растворяется в кишечнике с освобождением лактобацилл, которые проходят через кишечник, а далее, в связи с анатомической близостью ануса и преддверия влагалища, колонизируют влагалище. Научно доказана способность данных лактобацилл продуцировать перекись водорода и молочную кислоту, нормализовать pH влагалища, при этом подавляя рост патогенов [9–13]. Результаты исследования методом «Фемофлор-16», выполненные через 1 месяц после проведенного лечения, представлены на рисунке 2.

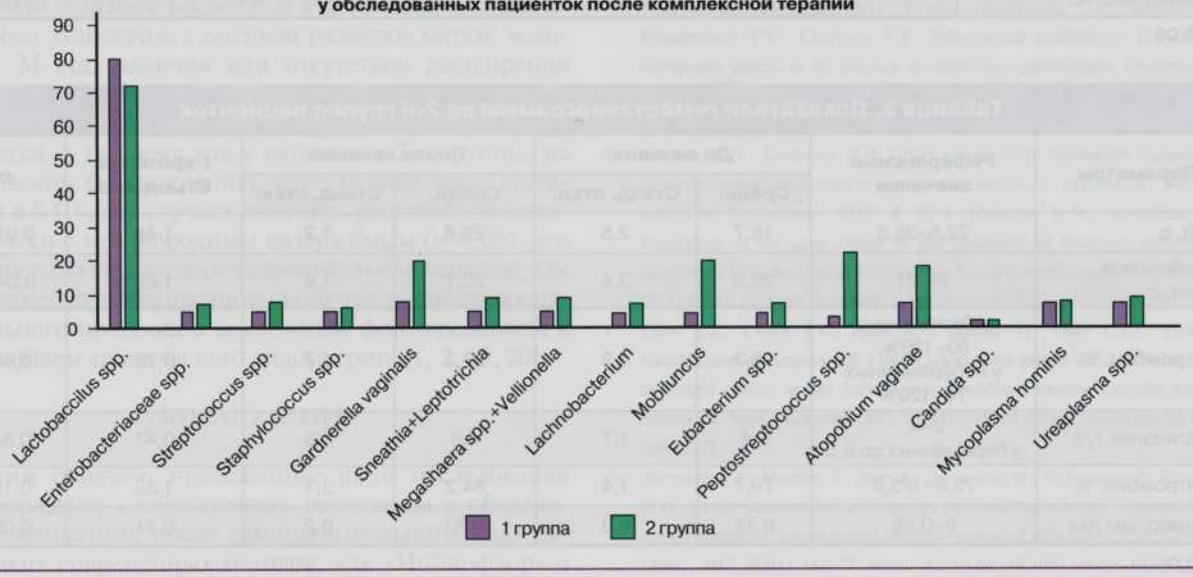
В результате повторного исследования установлено, что количество лактобацилл у большинства обследованных пациенток после проведенного лечения достоверно увеличилось ($p<0,05$) и достигло нормальных значений, без статистически значимых различий между группами (72,5±8,1% и 80,1±7,5% ОБМ). А количество условно-патогенной микрофлоры достоверно уменьшилось ($p<0,05$) по сравнению с первым обследованием (до лечения). Так, относительный показатель по *Enterobacteriaceae spp., Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Sneathia+Leptotrichia, Megashaera spp.+Vellionella, Lachnobacterium, Eubacterium spp.* снизился в 1,5–2 раза по сравнению с первым обследованием и не превышал 10% от ОБМ у пациенток обеих групп, что соответствует умеренной концентрации условно-патогенных микроорганизмов. Вместе с тем выявлены и достоверные различия между группами при обследовании пациенток после проведенного лечения: относительный показатель по анаэробной микрофлоре (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Atopobium vaginae*) у пациенток 2-й группы, не получавших физиотерапию, был более 10% от ОБМ, что соответствует высокой концентрации данных условно-патогенных микроорганизмов, отмечается при бактериальном вагинозе, трудно поддающемся лекарственной терапии, на фоне которого может развиться анаэробный вагинит. В то же время у пациенток 1-й группы, получавших физиотерапию, относительный показатель по анаэробной микрофлоре соответствовал умеренной концентрации данных микроорганизмов, так как был менее 10% от ОБМ. То есть эффект антибактериальной терапии на фоне магнитно-лазерной и озонотерапии повышался, что минимизировало риск возникновения дисбиоза и воспалительного процесса.

Заслуживают внимания результаты повторного обследования, касающиеся гриба рода *Candida*. Количество пациенток, у которых были выявлены грибы рода *Candida*, достоверно уменьшилось, элементы гриба обнаружены всего в 2 случаях: у 1 (2,2%) и 1 (2,1%) пациенток обеих групп, тогда как до лечения элементы гриба были обнаружены у 14 (31,1%) и 13 (27,6%) пациенток из 1-й и 2-й групп ($p<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности однократного интравагинального применения сертаконазола, эффективность которого отмечена и в других исследованиях [6–8].

Физические факторы в лечении острого воспаления уже были исследованы и обоснованы как необходимый фактор в восстановлении функции органов малого таза [14–17]. Наше исследование проведено для уточнения эффективности физиотерапии в профилактике воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша. Большинство пациенток 1-й группы, получавших магнитно-лазерную и озонотерапию, отмечали болеутоляющий и седативный эффект после проводимых физиопроцедур.

С целью изучения состояния иммунной системы и изменения ее показателей под влиянием включенных в комплекс лечения современных методов физиотерапии проведено исследование уровня иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови. Как известно, наличие острой воспалительной реакции характеризуется повышением концентрации иммуноглобулинов IgA и IgG, а содержание IgM повышается при первом контакте с инфекционным агентом и свидетельствует об активности противоинфекционной защиты [3]. При сравнении уровня иммуноглобулинов в крови пациенток 1-й и 2-й групп в 1-е сутки отмечены повы-

Рис. 2. Частота выявления (в % от общей бактериальной массы) различных микроорганизмов методом «Фемофлор-16» у обследованных пациенток после комплексной терапии



шенные уровни иммуноглобулинов IgA и IgG в обеих группах пациенток, что свидетельствует об активизации иммунной системы в борьбе с воспалением. Так, уровень IgA у пациенток 1-й группы составил 4,3±0,1 г/л, во 2-й группе – 4,5±0,2 г/л (в норме: 0,7–4,0 г/л), уровень IgM у пациенток 1-й группы – 4,7±0,3 г/л, у пациенток 2-й группы – 4,4±0,1 г/л (в норме: 0,4–2,3 г/л). После лечения отмечено снижение уровня IgA до 1,8±0,1 г/л и 3,4±0,2 г/л (в 1-й и 2-й группах соответственно), а уровня IgM – до 1,2±0,1 г/л и 2,3±0,2 г/л (в 1-й и 2-й группах соответственно) с достоверным повышением уровня IgG от 5,9±0,4 г/л до 8,1±0,5 г/л у пациенток 1-й группы и от 6,3±0,5 г/л до 9,7±0,4 г/л – во 2-й группе (норма: 7–16 г/л). Проведенная комплексная терапия с использованием магнитно-лазерной и озонотерапии способствовала более быстрому снижению уровня иммуноглобулинов IgA и IgM у пациенток 1-й группы, хотя статистически значимых различий между группами не констатировано (рис. 3).

Нами изучены также показатели гемостазиограммы до и после проведенного лечения у пациенток после самопроизвольного выкидыша. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Данные гемостазиограммы свидетельствуют о наличии гиперкоагуляции у большинства обследованных в 1-е сутки после выкидыша. Так, в 1-й группе пациенток показатель АЧТВ составил 19,2±2,3 с, во 2-й группе – 18,7±2,5 с (референсные значения: 22,5–35,5 с) (p>0,05). Через 1 месяц отмечена нормализация АЧТВ: у пациенток 1-й группы – 24,2±2,6 с (p=0,003), у пациенток 2-й группы – 22,8±2,7 с (p=0,014).

При исследовании тромбинового времени у пациенток после самопроизвольного выкидыша отмечено повышение данного показателя: в 1-й группе – 27,7±3,1 с; во 2-й группе – 26,9±3,4 с (референсные значения: 14–21 с; p>0,05). После проведенного лечения данный показатель достоверно снизился и достиг нормальных значений: у пациенток 1-й группы тромбиновое время составило 16,5±1,8 с (p=0,002), во 2-й группе – 20,7±1,4 с (p=0,044). Концентрация фибриногена у всех обследованных после самопроизвольного выкидыша была достоверно выше нормы, что, по-видимому, связано с воспалительной реакцией. После проведенного антибактериального лечения концентрация фибриногена практически вернулась к верхней границе нормальных значений у большинства обследованных пациенток. Состояние антикоагулянтного звена гемостаза было оценено по уровню антитромбина. При первом определении средний уровень антитромбина соответствовал 74,5±2,8% и 75,7±1,4% в 1-й и 2-й группах (норма: 75,8–125,6%; p>0,05). Через 1 месяц после выкидыша отмечено достоверное увеличение уровня антитромбина у пациенток 1-й группы – до 109,5±3,1% (p=0,001), тогда как у пациенток 2-й группы уровень антитромбина III составил всего 84,2±3,1%, без значимых различий по сравнению со значением до лечения (p=0,188). Статистически значимые различия (109,5±3,1% и 84,2±3,1%; p<0,05)

Таблица 1. Показатели гемостазиограммы в 1-й группе пациенток

Параметры	Референсные значения	До лечения		После лечения		t-критерий Стьюдента	p
		Средн.	Станд. откл.	Средн.	Станд. откл.		
АЧТВ, с	22,5–35,5	19,2	2,3	27,2	2,6	3,06	0,003*
Тромбиновое время, с	14–21	27,7	3,1	16,5	1,8	3,12	0,002*
Протромбин, %	У беременных 90–120%, у небеременных 70–120%	91,7	1,6	94,5	1,2	1,4	0,164
Фибриноген, г/л	2–4, у беременных до 6,5	6,9	0,5	4,5	0,4	1,32	0,19
Антитромбин,%	75,8–125,6	74,5	2,8	109,5	3,1	8,38	0,001*
Д-димер, мкг/мл	0–0,55	0,8	0,2	0,49	0,1	0,51	0,049*

*p<0,05

Таблица 2. Показатели гемостазиограммы во 2-й группе пациенток

Параметры	Референсные значения	До лечения		После лечения		t-критерий Стьюдента	p
		Средн.	Станд. откл.	Средн.	Станд. откл.		
АЧТВ, с	22,5–35,5	18,7	2,5	22,8	1,2	1,48	0,014*
Тромбиновое время, с	14–21	26,9	3,4	20,7	1,4	1,69	0,044*
Протромбин, %	У беременных 90–120%, у небеременных 70–120%	95,3	1,9	97,3	1,7	0,78	0,434
Фибриноген, г/л	2–4, у беременных до 6,5	6,8	1,7	4,6	1,3	0,47	0,641
Антитромбин, %	75,8–125,6	79,7	1,4	84,2	3,1	1,32	0,188
Д-димер, мкг/мл	0–0,55	0,74	0,3	0,63	0,2	0,31	0,091

*p<0,05

Рис. 3. Уровни иммуноглобулинов (г/л) в сыворотке крови у обследованных пациенток до и после лечения (1-й и 2-й визит). *$p<0,05$

при повторном определении уровня антитромбина III между двумя группами пациенток можно связать с положительным эффектом физиотерапии, которую получали пациентки 1-й группы.

Заслуживают обсуждения также значения Д-димера. Выявлено повышение показателей Д-димера у всех пациенток в 1-е сутки после самопроизвольного выкидыша: в 1-й группе среднее значение составило 0,8±0,2 мкг/мл с последующим снижением после лечения до 0,49±0,1 мкг/мл (референсные значения: 0–0,55 мкг/мл; p=0,049); во 2-й группе до лечения средний уровень Д-димера соответствовал 0,74±0,3 мкг/мл, а после лечения снизился до 0,63±0,2 мкг/мл, не достигнув нормальных значений (p=0,91). Полученные нами данные свидетельствуют о благоприятном влиянии физиотерапии на состояние свертывающей системы крови, что подтверждают и результаты других исследований [18, 19].

С целью контроля эффективности проводимой терапии всем больным проводили в динамике трансвагинальную эхографию с оценкой размеров матки, величины М-эха, наличия или отсутствия расширения полости матки. У пациенток 1-й группы не было выявлено изменений, характерных для воспалительного процесса, в то время как у пациенток 2-й группы, не получавших физиотерапию, через 10 дней после выкидыша в 5 (10,6%) случаях отмечено расширение полости матки с неоднородным содержимым (p<0,05), что потребовало назначения дополнительной терапии, так как может служить предпосылкой для развития воспалительного процесса с возможным формированием в дальнейшем хронического эндометрита [1, 2, 19, 20].

Заключение

Таким образом, проведенные нами исследования подтверждают необходимость включения в обследование пациенток после самопроизвольного выкидыша таких современных методов, как «Инбиофлор» и «Фемофлор», для оценки состояния микробиоты влагалища. Всем пациенткам после самопроизвольного выкидыша показано комплексное лечение с включением физиотерапии для профилактики воспалительных осложнений и восстановления репродуктивной функции.

Литература/References

1. *Озолиня Л.А., Овсепян Н.Р., Гульшин В.А., Васильева А.С.* Выбор врачебной тактики при самопроизвольном выкидыше в первом триместре беременности. Лечение и профилактика. 2018; 8(2): 23-31. [Ozolinya L.A., Ovsepyan N.R., Gulshin V.A., Vasilyeva A.S. Choice of medical tactics in spontaneous miscarriage in the first trimester of pregnancy. Lechenie i profilaktica / Treatment and prevention. 2018; 8(2): 23-31. (in Russian)].
2. *Озолиня Л.А., Овсепян Н.Р.* Профилактика воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша. Возможности физиотерапии. Лечение и профилактика. 2018; 8(2): 48-55. [Ozolinya L.A., Ovsepyan N.R. Prevention of inflammatory complications after spontaneous miscarriage. Physiotherapy opportunities. Lechenie i profilaktica/ Treatment and prevention. 2018; 8(2): 48-55. (in Russian)].
3. *Макаров О.В., Озолиня Л.А., Сумеди Т.Н.* Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 8(6): 28-32. [Makarov O.V., Ozolinya L.A., Sumedi T.N. Change in immunity indicators in patients with miscarriage of infectious genesis in 1 trimester of pregnancy. Rossiysky vestnik akushera-ginekologa/ Russian newspaper of obstetrician-gynecologist. 2008; 6: 28-32. (in Russian)].
4. *Henkel A., Shaw K.A.* Advances in the management of early pregnancy loss. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2018; 30(6): 419-24. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000501.
5. *Тихомиров А.Л., Сарсания С.И.* Комплаентность при терапии влагалищных дисбиозов. Медицинский совет. 2019; 12: 146-52. [Tikhomirov A.L., Sarsania S.I. Complance in the treatment of vaginal dysbiosis. Medicinsky sovet/ Medical Council. 2019; 12: 146-52. (in Russian)].
6. *Логутова Л.С., Гаспарян Н.Д.* Противорецидивный эффект различных антимикотических препаратов местного действия. Акушерство и гинекология. 2008; 3: 53-6. [Logutova L.S., Gasparyan N.D. Anti-recidive effect of various antimicotic drugs of local action. Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology. 2008; 3:53-6. (in Russian)].
7. *Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Припутневич Т.В., Чернова В.Ф.* Вульвовагинальный кандидоз: клинические и терапевтические аспекты в практике акушера-гинеколога. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 4: 63-9. [Bayramova G.R., Baranov I.I., Priputnevich T.V., Chernova V.F. Vulvovaginal candidiasis: clinical and therapeutic aspects in the practice of obstetrician-gynecologist. Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training. 2017; 4: 63-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00009
8. *Бекаева Н.Н., Ковальчук В.И.* Опыт применения препарата Залаин при лечении рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Вестник хирургии Казахстана. 2012; 4: 72-4. [Bekaeva N.N., Kovalchuk V.I. Experience of the drug Zalain in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. Vestnik chirurgii Kazahstana/ Newspaper of Surgery of Kazakhstan. 2012; 4 (32): 72-4. (in Russian)].
9. *Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F., Sandai D., Than L.T.L.* Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis causing Candida glabrata isolates. J. Appl. Microbiol. 2015; 118(5): 118-20. https://dx.doi.org/10.1111/jam.12772.
10. *Mezzasalma V., Manfrini E., Ferri E., Boccarusso M., Di Gennaro P., Schiano I.* et al. Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent urogenital infections: a randomized placebo-controlled pilot study. Arch. Gynecol. Obstet. 2017; 295(1): 163-72. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-016-4235-2.

11. *Новикова С.В., Логутова Л.С., Игнатьева М.А.* Клиническая оценка эффективности и безопасности применения препарата Вагилак для лечения бактериального вагиноза у беременных. Медицинский совет. 2018; 13: 90-4. [Novikova S.V., Logutova L.S., Ignatieva M.A. Clinical evaluation of the effectiveness and safety of the drug Vagilak for the treatment of bacterial vaginosis in pregnant women. Medicinsky sovet / Medical Council. 2018; 13: 90-4. (in Russian)].
12. *Ледина А.В.* Вагинальные выделения: причины, алгоритм ведения пациенток и современные подходы к лечению и профилактике. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019; 7(3): 107-11. [Ledina A.V. Vaginal secretions: causes, patient management algorithm and modern treatment and prevention approaches. Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training. 2019; 7(3): 107-11. (in Russian)].
13. *Плужникова Т.А.* Опыт коррекции дисбиоза влагалища «Вагилаком» у женщин с невынашиванием в анамнезе в первом триместре беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59(2): 78-80. [Pluzhnikova T.A. Experience of vaginal dysbiosis correction by "Vagilak" in women with a history of miscarriage in the first trimester of pregnancy. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznei / Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2010; vol. LIX. Issue 2: 78-80. (in Russian)].
14. *Baratto L., Calza L., Capra R., Gallamini M., Giardino L., Giuliani A.* et al. Ultra-low-level laser therapy. Lasers Med. Sci. 2011; 26(1): 103-12. https://dx.doi.org/10.1007/s10103-010-0837-2.
15. *Федорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А.* Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. М. –Тверь: Издательство «Триада; 2009. 352с. [Fedorova T.A., Moskvin S.V., Apolikhina I.A. Laser therapy in obstetrics and gynecology. M. – Tver: Triad Publishing house; 2009. 352 p. (in Russian)].
16. *Серов В.Н., Федорова Т.А., Чернуха Е.А.* Медицинская технология «Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии и неонатологии». Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2010; 3: 47-55. [Serov V.N., Fedorova T.A., Chernukha E.A. Medical technology "The application of medical ozone in obstetrics, gynecology and neonatology". Fizioterapiya, balineologiya i reabilitaciya/ Physiotherapy, balneology and rehabilitation. 2010; 3: 47-55. (in Russian)].
17. *Марченко И.А., Шестакова А.И., Марченко К.А.* Опыт применения озонотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов в амбулаторных условиях. В кн.: Материалы научно-практической конференции «Медицинский озон и квантовая гемотерапия в акушерско-гинекологической практике». М.; 2007: 72-3. [Marchenko I.A., Shestakova A.I., Marchenko K.A. Experience of the use of ozone therapy in the complex treatment of inflammatory diseases of female genitalia in outpatient conditions. In: Materials of the scientific and practical conference "Medical ozone and quantum hemotherapy in obstetric and gynecological practice". M.; 2007: 72-3. (in Russian)].
18. *Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Очан Т.Б.* Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2004; 4(3): 11-6. [Dobrokhotova Yu.E., Sukhih G.T., Ochan T.B. The role of hemostasiological disorders in the genesis of miscarriage. Rossiysky vestnik akushera-ginekologa/ Russian newspaper of Obstetrician-Gynecologist. 2004; 3: 11-6. (in Russian)].
19. *Воронина Е.В., Перелыгина И.О., Денисова Н.В.* Комплексный подход в реабилитации пациенток, перенесших неразвивающуюся беременность. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2016; 65: 183-6. [Voronina E.V., Perelygina I.O., Denisova N.V. Comprehensive approach in rehabilitation of patients who have undergone an undevelops pregnancy. Nauchno-medicinsky vestnik centralinogo chernozemia / Scientific and Medical newspaper of the Central Black Earth. 2016; 65: 183-6. (in Russian)].
20. *Савельева И.С., Плотко Е.Э., Байкова М.К.* Снижение риска инфекционных осложнений при искусственном прерывании беременности и возможности последующей реабилитации. Акушерство и гинекология. 2011; 7-2: 67-72. [Savelyeva I.S., Plotko E.E. Baikova M.K. Reduction in the risk of infectious complications during artificial pregnancy termination and the possibilities of further rehabilitation. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2011; 7-2: 67-72. (in Russian)].

Поступила 27.04.2021
Принята в печать 03.06.2021
Received 27.04.2021
Accepted 03.06.2021

Сведения об авторах:

Озолиня Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Тел: +7(495)490-02-61; +7(903)718-66-74. E-mail: ozolinya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2353-123X; Spin-код: 9407-9014.
125367, Россия, Москва, Иваньковское шоссе, д. 7 (Центральная клиническая больница гражданской авиации).

Савченко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Тел: +7(495)490-02-61; +7(968)478-36-76. E-mail: 12111944t@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7244-4944; Spin-код: 3157-3682.
125367, Россия, Москва, Иваньковское шоссе, д. 7 (Центральная клиническая больница гражданской авиации).

Овсепян Нона Робертовна, врач акушер-гинеколог, ООО «ИНВИТРО». Тел.: +7(495)363-03-63. E-mail: nona.ovsepyan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7190-5910.
125047, Россия, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д.16, к. 3.

Баходурова Хушнуда Азизовна, студент 5 курса международного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Тел.: +7(969)154-09-09. E-mail: xbaxodurova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9533-4051; Spin-код: 4128-7012. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Оверко Алексей Вячеславович, студент 5 курса лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Тел.: +7(916)472-57-23. E-mail: leha.overko@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4629-9074; Spin-код: 5519-2836. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Authors' information:

Lyudmila A. Ozolinya, Dr. Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)490-02-61; +7(903)718-66-74. E-mail: ozolinya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2353-123X; Spin code: 9407-9014.
125367, Russia, Moscow, Ivankovskoye Shosse, 7 (Central Clinical Hospital of Civil Aviation).

Tatyana N. Savchenko, Dr. Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)490-02-61; +7(968)478-36-76. E-mail: 12111944t@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7244-4944; Spin code: 3157-3682.
125367, Russia, Moscow, Ivankovskoye Shosse, 7 (Central Clinical Hospital of Civil Aviation).

Nona R. Ovsepyan, obstetrician-gynecologist, INVITRO LLC. Tel.: +7(495)363-03-63. E-mail: nona.ovsepyan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7190-5910.
125047, Russia, Moscow, 4th Tverskaya-Yamskaya str., 16-3.

Khushnuda A. Bakhodurova, student of the 5th year of the International Faculty, Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia. Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(969)154-09-09. E-mail: xbaxodurova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9533-4051; Spin code: 4128-7012.
117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

Alexey A. Overko, student of the 5th year of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(916)472-57-23. E-mail: leha.overko@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4629-9074; Spin code: 5519-2836. 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

INVITRO | лабораторная диагностика, врачебные и медицинские услуги

22 года

больше, чем лаборатория

- Консультации врачей-специалистов
- Комплексные медицинские обследования
- Рентгенологические исследования
- Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)
- Денситометрия
- Эндоскопические исследования
- Ультразвуковые исследования
- Маммография
- Эстетическая гинекология
- Электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ)
- Лабораторные исследования
- Вакцинация

Клинические исследования

(I-IV фазы) по правилам GCP* и GLP:**

- С фармацевтическими компаниями
- С контрактно-исследовательскими организациями (CRO)
- С государственными учреждениями

Сотрудничество с представителями медицинской науки и практики

- Системные образовательные мероприятия для врачей
- Совместная научная деятельность и клинические исследования
- Социальные проекты для специалистов сферы здравоохранения

*GCP – надлежащая клиническая практика, клинические испытания (Good Clinical Practice)
**GLP – надлежащая лабораторная практика, доклинические исследования (Good Laboratory Practice)

Подробная информация об условиях сотрудничества, видах услуг, сроках, порядке их оказания и ценах, адресах медицинских офисов имеется на сайте www.invitro.ru, а также предоставляется по телефону 8 800 200 363 0.

Реклама

©Коллектив авторов, 2021

Т.М. МОТОВИЛОВА[1], Т.С. КАЧАЛИНА[1], Л.В. БОРОВКОВА[1], Г.О. ГРЕЧКАНЕВ[1], О.С. ЗИНОВЬЕВА[1], И.В. ПОНОМАРЕВА[2], И.В. МАРТЬЯНЦЕВА[2], Ю.А. ГАГАЕВА[1], Е.В. БАНЫКИНА[1], Ш.Б. РАЗИКОВА[1], О.В. АНИКЕЕВА[1]

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В МЕНСТРУАЛЬНЫХ ВЫДЕЛЕНИЯХ ПОД ВЛИЯНИЕМ БАКТЕРИОФАГО-ЛАЗЕРОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии, Нижний Новгород, Россия
[2]ООО «Клиника современных технологий «Садко», Нижний Новгород, Россия

В статье рассматриваются вопросы лечения хронического неспецифического эндометрита и ассоциированных с ним нарушений репродуктивной функции.

Цель. *Изучение влияния сочетанного применения препарата бактериофагов и излучения инфракрасного терапевтического лазера на ряд параметров менструальных выделений у пациенток с хроническим эндометритом и расстройствами фертильности в анамнезе.*

Материалы и методы. *Обследовано 333 и пролечено 88 пациенток с хроническим эндометритом и расстройствами фертильности в анамнезе. 58 пациенткам основной группы проводили процедуры бактериофаго-лазеротерапии по предложенной оригинальной методике. В контрольной группе 30 больных получали общепринятую противовоспалительную терапию. До начала лечения и спустя 2,5–3 месяца после него проводился тест оценки ряда биомаркеров в менструальных выделениях, отражающих разные патогенетические аспекты эндометриальной дисфункции на фоне воспалительного процесса: интерлейкина-6, глутатион-пероксидазы-1, растворимого Е-селектина.*

Результаты. *Было установлено, что под влиянием сочетанной бактеорифаго-лазеротерапии у пациенток основной группы отмечается существенное улучшение параметров менструальной крови, что явилось свидетельством эффективного локального иммунного ответа слизистой полости матки в виде нивелирования воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. У пациенток с традиционным лечением столь же отчетливой положительной динамики добиться не удалось.*

Заключение. *Сочетание бактериофаготерапии и процедур низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения по предложенной методике является этиопатогенетически обоснованным и эффективным способом лечения хронического неспецифического воспаления эндометрия у женщин с нарушениями фертильности.*

Ключевые слова: *хронический эндометрит, неинвазивная диагностика, менструальная кровь, бактериофаготерапия, инфракрасный лазер.*

Вклад авторов. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Пономарева И.В., Мартьянцева И.В.: концепция и дизайн исследования; Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Пономарева И.В., Мартьянцева И.В., Гречканев Г.О., Боровкова Л.В., Зиновьева О.С.: сбор и обработка материала; Мотовилова Т.М., Гагаева Ю.А., Баныкина Е.В., Разикова Ш.Б., Аникеева О.В.: статистическая обработка данных; Мотовилова Т.М.: написание текста; Качалина Т.С.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Гречканев Г.О., Зиновьева О.С., Пономарева И.В., Мартьянцева И.В., Гагаева Ю.А., Баныкина Е.В., Разикова Ш.Б., Аникеева О.В. Изменение концентраций биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в менструальных выделениях под влиянием бактериофаго-лазеротерапии хронического неспецифического воспаления эндометрия. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 188-194

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.188-194

©A group of authors, 2021

T.M. MOTOVILOVA[1], T.S. KACHALINA[1], L.V. BOROVKOVA[1],
G.O. GRECHKANEV[1], O.S. ZINOVYEVA[1], I.V. PONOMAREVA[2], I.V. MARTYANTSEVA[2],
YU.A. GAGAEVA[1], E.V. BANYKINA[1], SH.B. RAZIKOVA[1], O.V. ANIKEEVA[1]

CHANGES IN THE CONCENTRATIONS OF BIOMARKERS OF INFLAMMATION, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, AND OXIDATIVE STRESS IN MENSTRUAL DISCHARGE DURING BACTERIOPHAGE AND LASER THERAPY FOR CHRONIC NONSPECIFIC ENDOMETRIAL INFLAMMATION

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, Volga Regional Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia
[2]"Sadko" Modern Technology Clinic, Nizhny Novgorod, Russia

The paper considers the treatment of chronic nonspecific endometritis and related reproductive dysfunctions.
Objective. *To study the effect of the combined use of a bacteriophage and infrared laser treatment on a number of menstrual discharge parameters in patients with a history of chronic endometritis and infertility.*
Subjects and methods. *A total of 333 patients were examined; 88 patients with a history of chronic endometritis and infertility were treated. Fifty-eight patients in a study group received bacteriophage and laser therapy according to the proposed original procedure. Thirty patients in a control group had conventional anti-inflammatory therapy. Before and 2.5–3 months after treatment, tests for interleukin-6, glutathione-peroxidase-1, and soluble E-selectin were carried out to estimate a number of menstrual discharge biomarkers reflecting different pathogenetic aspects of endometrial dysfunction during the inflammatory process.*
Results. *The study group patients receiving combined bacteriophage and laser therapy showed a substantial improvement in menstrual blood parameters, which was evidence of an effective local immune response of the uterine mucosa, by leveling inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction. Such clear positive changes could not be achieved in patients receiving conventional treatment.*
Conclusion. *The combination of bacteriophage therapy and low-intensity infrared laser radiation sessions according to the proposed procedure is an etiopathogenetically justified and effective way of treating chronic nonspecific endometrial inflammation in infertile women.*

Keywords: *chronic endometritis, non-invasive diagnosis, menstrual blood, bacteriophage therapy, infrared laser.*

Authors' contributions. Motovilova T.M., Kachalina T.S., Ponomareva I.V., Martyantseva I.V.: concept and design of the investigation; Motovilova T.M., Kachalina T.S., Ponomareva I.V., Martyantseva I.V., Grechkanev G.O., Borovkova L.V., Zinovyeva O.S.: material collection and processing; Motovilova T.M., Gagaeva Yu.A., Banykina E.V., Razikova Sh.B., Anikeeva O.V.: statistical data processing; Motovilova T.M.; writing the text; Kachalina T.S.: editing
Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.
Financing. The investigation has not been sponsored.

For citation: Motovilova T.M., Kachalina T.S., Borovkova L.V., Grechkanev G.O., Zinovyeva O.S., Ponomareva I.V., Martyantseva I.V., Gagaeva Yu.A., Banykina E.V., Razikova Sh.B., Anikeeva O.V. Changes in the concentrations of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and oxidative stress in menstrual discharge during bacteriophage and laser therapy for chronic nonspecific endometrial inflammation. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 188-194 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.188-194

Проблема персистирующего воспаления в полости матки не теряет своей актуальности ввиду существенных морфофункциональных изменений, формирующихся в эндометрии на фоне волнообразно-прогрессирующего течения заболевания и проявляющихся в нарушении менструальной и репродуктивной функций женщины [1–9]. Даже после элиминации инициирующего этиологического фактора далеко не всегда происходит самовосстановление ткани эндометрия, и в последующем ведущая патогенетическая роль принадлежит расстройствам микроциркуляции, ишемии, оксидативному стрессу и разбалансировке иммунной системы (в большей степени на локальном уровне), что в свою очередь влечет асинхронную трансформацию, аномальную регенерацию и рецепторную импульсацию эндометрия [2, 5, 10–14].

Продолжение выяснения закономерностей и особенностей развития хронического эндометрита позволит обосновать персонализированную этиопатогенетическую терапию данной патологии. Адекватное лечение хронического эндометрита будет способствовать устранению влияния инфекционных факторов, восстановлению субэндометриального кровотока, нормализации трофических процессов и репаративной способности тканей, обеспечив тем самым функциональный и энергетический потенциал слизистой оболочки полости матки для наступления и вынашивания последующей беременности [15–17]. В связи с этим этапные лечебные мероприятия должны включать в себя этиотропное воздействие при подтвержденном микробном агенте, коррекцию метаболических расстройств и последствий ишемии, достижение

приемлемых параметров перфузии ткани, восстановление рецепторного аппарата эндометрия [10, 12, 18–22].

На протяжении последних нескольких лет на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ПИМУ применяется сочетанный метод лечения хронического неспецифического эндометрита с включением поливалентных препаратов бактериофагов и процедур низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения (НИЛИ), который обеспечивает адекватное влияние на основные этиопатогенетические звенья патологического процесса с одновременным снижением медикаментозной нагрузки на организм пациентки [24]. К основным чертам терапии бактериофагами относят их высокую чувствительность и специфичность в отношении гомологичных микроорганизмов, в том числе устойчивых к антибиотикам, способность препаратов к активизации факторов иммунитета, что особенно действенно для терапии хронических заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитом. Что касается НИЛИ, то за счет влияния на акцепторы света на клеточном уровне происходит восстановление морфофункционального состояния клеточных мембран, оптимизация их энергетического баланса, активация ядерных систем ДНК-РНК белка, усиление образования АТФ, снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов. В результате уменьшается интерстициальный отек тканей, нормализуется рецепторная чувствительность, повышается скорость кровотока, происходит образование новых коллатералей, активизируется репаративная регенерация тканей.

В ходе лечения хронического эндометрита достаточно остро стоит вопрос о контроле за эффективностью лечебно-реабилитационных мероприятий. С этой целью в последние годы предложено несколько неинвазивных методик, к числу которых относят тестирование биомаркеров в образце менструальной крови [25, 26].

Цель исследования: настоящее исследование было направлено на изучение влияния сочетанного применения препарата бактериофагов и излучения инфракрасного терапевтического лазера на ряд параметров менструальных выделений у пациенток с хроническим эндометритом и расстройствами фертильности в анамнезе.

Материалы и методы

На начальном этапе нами было обследовано 333 пациентки с предшествующими репродуктивными нарушениями (бесплодие, невынашивание беременности, неудачные попытки ЭКО и переноса эмбриона) на фоне неопухолевой патологии эндометрия. Они прошли стандартную диагностику в соответствии с современными рекомендациями (гистероскопия с биопсией эндометрия, микробиологическое, морфологическое, иммуногистохимическое, ультразвуковое и допплерометрическое исследование, оценка гормонального статуса). Особое внимание уделялось тщательной детекции этиологических факторов воспаления. В частности, всем больным с хроническим эндометритом выполнялся «Фемофлор скрин» гомогената эндометрия и его посев на аэробную и анаэробную флору. При позитивном результате микробиологического теста наряду с традиционным определением чувствительности к антибиотикам, определялась также фагочувствительность выявленной флоры. Аналогичное исследование осуществлялось относительно нижнего отдела полового тракта.

В числе прочих общепринятых диагностических мероприятий производился забор менструальной крови на 2-й день менструального цикла для определения интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимого Е-селектина (sELAM) и глутатионпероксидазы-1 (ГПО-1) в начале обследования и через 2,5–3 месяца после завершения лечения. Измерение концентрации ИЛ-6 проводилось на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «Immulite1000», ГПО-1 и sELAM – на микропланшетном фотометре «Multiskan FC» и было основано на твердофазном «сэндвич»-методе с использованием специфических моноклональных антител. Лаборатория, в которой осуществлялись исследования менструальной крови, в течение нескольких лет участвует в программе Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (№ 08952 в реестре ФСВОК).

На следующем этапе в процессе планирования и проведения лечения были отобраны пациентки с неспецифическим воспалением в полости матки, которые продолжили участие в настоящем исследовании и были разделены на две группы.

В I (основную) группу вошли 58 пациенток, которые получали процедуры с использованием препаратов бактериофагов и инфракрасного лазера. Целесообразность совместного применения лазера и бактериофага в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе эндометритов, была обоснована нами ранее опытным путем в доклиническом эксперименте. Установлено, что литическая активность фаговых частиц под воздействием НИЛИ инфракрасного спектра с частотой 80–1500 Гц в течение 3 минут не снижается (штаммы *Proteus*), а по отношению к ряду значимых в клиническом аспекте, потенциально патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, серовариант *E.Coli* и штаммы *Pseudomonas aeruginosa*) имеет выраженную тенденцию к усилению [23]. Лечебные мероприятия начинались на 5–7-й день менструального цикла и включали в себя введение в полость матки 4–7 мл препарата жидкого комплексного пиобактериофага с последующим проведением сеанса инфракрасной лазерной терапии (длина волны 0,89 мкм, частота следования импульсов 80–1500 Гц, мощность в импульсе 5 Вт) по предложенной нами методике [24]. Внутриматочные процедуры бактериофаготерапии осуществлялись через день № 3–5 наряду с пероральным назначением пиобактериофага по 30 мл 2 раза в сутки. Использованный в данной работе препарат активен против основных возбудителей неспецифического воспаления, в частности, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*. Сеансы лазеротерапии проводились ежедневно, общая продолжительность курса лечения составляла 10 дней.

II (контрольная) группа составила 30 женщин, которые получали общепринятое лечение, включающее в себя антибиотики широкого спектра действия (доксициклин+метронидазол в стандартных дозах), дезагреганты, витамины и физиотерапию.

Обе группы были сравнимы по возрасту, характеру менструальной функции, сопутствующей патологии и репродуктивному анамнезу. Длительность заболевания не превышала 3 лет.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, наличие морфологически подтвержденного хронического эндометрита и расстройств фертильности, неспецифическая этиология воспаления в полости матки, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования стали: эхографические и гистероскопические признаки гиперпластических процессов эндо- и миометрия, специфическая этиология эндометрита, синехии в полости матки (до гистерорезектоскопии), наличие системных заболеваний, применение антимикробных препаратов в течение последних 3 месяцев.

Для определения нормативных показателей была исследована менструальная кровь 30 здоровых женщин-добровольцев репродуктивного возраста, у которых в анамнезе не было указаний на инвазивные внутриматочные вмешательства, аборты, а также инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, системную патологию, эндокринно-обменные нарушения и опухолевые процессы.

Статистический анализ

Для обработки результатов использовались общепринятые в медицинской статистике формулы и программы Microsoft Excel, LibreOffice Calc, IBM SPSS Statistics 19. Проверка выборок на нормальность проводилась при помощи метода Колмогорова–Смирнова. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) в формате M (SD).

Если выборки не соответствовали нормальному закону распределения, то данные представлялись в виде медианы Me и интерквартильного интервала в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1;Q3). Для сравнительного анализа выборок использовались непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В ходе обследования было установлено, что из 333 больных с морфологически верифицированным диагнозом хронического эндометрита позитивные результаты микробиологического исследования эндометрия были подтверждены у 110 женщин (33,03%), а неспецифическая этиология заболевания продемонстрирована у 88 из них (80%), которые в последующем продолжили участие в исследовании. Флора в полости матки была представлена преимущественно ассоциациями микроорганизмов (93,8%), среди которых в диагностически значимых титрах $\geqslant 10^4$ КОЕ/мл доминировали представители условно-патогенной группы: *Staphylococcus spp.* (31,8%), *Enterococcus* (20,45%), *Escherichia coli* (15,9%); реже встречались различные комбинации *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus* и др.

В целях углубленного изучения этиопатогенетических механизмов лечебного воздействия бактериофаго-лазеротерапии при хроническом эндометрите нами было проанализировано состояние местных иммунных механизмов защиты с оценкой динамики провоспалительного цитокина ИЛ-6, показателя эндотелиальной дисфункции sELAM, а также маркера выраженности оксидативного стресса антиоксидативного фермента ГПО-1.

Нормативные значения (референс), определенные у здоровых женщин-добровольцев, составили: для ИЛ-6 – 500–3000 пг/мл, для sELAM – 4–27 нг/мл, для ГПО-1 – 4–310 нг/мл. Поскольку выборки не соответствовали нормальному распределению, данные представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала.

Исходно в основной группе больных уровень ИЛ-6 был повышен у 49 (84,48%) пациенток и соответствовал 18492(11520; 23780) пг/мл. После курса сочетанной бактериофаго-лазеротерапии данный показатель значительно снизился – на 65,96%, до 6297 (2867; 8735) и нормализовался у 30 (51,72%) женщин основной группы, что является свидетельством выраженного противовоспалительного эффекта сочетанной терапии.

В группе контроля после традиционного лечения динамика снижения данного показателя была не столь выраженной, по сравнению с группой больных, получавших бактериофаго-лазеротерапию, и в целом уровень ИЛ-6 уменьшился на 20,3% с 18845(12316; 28435) до 15018(10300; 17423) пг/мл, а нормализация отмечена лишь у 2 (6,67%) пациенток.

Известно, что на фоне хронического воспаления нередко имеются признаки эндотелиальной дисфункции, одним из маркеров которой является показатель sELAM, также определяемый в образце менструальной крови. До начала лечения в основной группе уровень sELAM был выше нормы у 13(22,41%) пациенток. После сочетанной терапии с использованием бактериофагов и лазера концентрация sELAM снизилась на 32,23% с 19,86(18,26; 32,12) до 13,46(9,82; 14,71) нг/мл и нормализовалась у 56 (96,55%) больных (p=0,02). Что касается контрольной группы, то исходный уровень sELAM был повышен у 4(13,33%) пациенток и составлял 20,28(18,54; 29,22) нг/мл. По окончании общепринятой терапии уровень sELAM уменьшился на 12,67%, составив 17,71(10,35; 19,23) нг/мл и пришел к норме у 27(90%) пациенток (p=0,43).

У 48(82,76%) больных с хроническим эндометритом концентрация антиоксидативного фермента ГПО-1 до начала терапии в основной группе была

снижена, составив в среднем 5,31(0,93; 6,24) нг/мл, что являлось свидетельством выраженной антиоксидативной недостаточности. После проведенного лечения с применением бактериофагов и лазера уровень показателя ГПО-1 достиг 39,94 (28,22; 41,83) нг/мл (p=0,01) и нормализовался в 50 (86,21%) случаях, что может указывать на возможность уменьшения проявлений оксидативного стресса в зоне воспаления у данной группы больных.

В контрольной же группе содержание ГПО-1 ниже нормальных величин до проведения лечения имело место у 24(80%) пациенток – 4,01(0,92; 5,84) нг/мл. Через 2,5–3 месяца после курса общепринятой терапии концентрация ГПО-1 достигла нормы у 80% больных и определялась на уровне 11,2 (9,64; 15,71) нг/мл (p=0,08).

Таким образом, обсуждая полученные результаты, полагаем, что у пациентов с хроническим эндометритом, обусловленным персистенцией условно-патогенной флоры, сочетание применения поливалентных препаратов бактериофагов и инфракрасного лазерного излучения нивелирует выраженность воспалительного процесса в полости матки и его вторичных изменений. Бактерицидный и иммуномодулирующий механизмы поливалентного препарата бактериофагов снижают влияние инфекционных факторов, а инфракрасное низкоинтенсивное лазерное излучение потенцирует литическую активность бактериофагов, как было показано ранее, а также оказывает противовоспалительный эффект, позитивное воздействие на микроциркуляцию, стимулирует процессы регенерации ткани эндометрия [24]. Об этом свидетельствует отчетливая положительная динамика концентраций провоспалительного цитокина, маркера эндотелиальной дисфункции и антиоксидативного фермента, которые отражают различные патогенетические аспекты заболевания [26]. Сравнивая данные показатели в обеих группах пациенток, можно сделать вывод о том, что бактериофаго-лазеротерапия оказывает более существенное положительное влияние, чем общепринятая терапия хронического эндометрита.

Заключение

Сочетание бактериофаготерапии и процедур НИЛИ по предложенной методике является этиопатогенетически обоснованным и эффективным способом лечения хронического неспецифического эндометрита у женщин с нарушениями фертильности, учитывая комплексное положительное воздействие двух этих лечебных факторов.

Анализ индивидуальных колебаний показателей менструальной крови в каждой конкретной клинической ситуации может помочь оценить выраженность изменений в патологическом очаге, обосновать персонализированный этиопатогенетический подход к лечению персистирующего воспаления в полости матки, а также оценить результативность проведенных лечебно-реабилитирующих мероприятий.

Литература/References

1. *Калинина Н.М.* Хронический эндометрит. Подходы к диагностике и терапии. Consilium medicum. 2015; 17(6): 77-80. [Kalinina N.M. Chronic endometritis. Approaches to diagnosis and therapy. Consilium medicum. 2015; 17(6): 77-80. (in Russian)].
2. *Лызикова Ю.А.* Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин. Проблемы здоровья и экологии. 2015; 3: 9-16. [Lyzikova Yu.A. Chronic endometritis as a case of disorders of the female reproductive function. Health and environmental issues. 2015; 3(45): 9-16. (in Russian)].
3. *Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio S.A., Saccone G., Cicinelli E., Pizzi S., Andrisani A., Litta P.S.* Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 2018; 110(1): 103-12. e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.
4. *Zargar M., Ghafourian M., Nikbakht R., Hosseini V.M., Moradi Choghakabodi P.M.* Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020; 27(1): 116-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.02.016.
5. *Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A.* et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019; 45(5): 951-60. https://dx.doi.org/10.1111/jog.13937.
6. *Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D., Vilella F.* et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(6): 602. e1-602. e16.
7. *Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S.* Chronic endometritis and infertility. Clin. Exp. Reprod. Med. 2016; 43(4): 185-92. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185.
8. *Puente E., Alonso L., Laganà A.S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J.* Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. Int. J. Ferti.l Steril. 2020; 13(4): 250-6. https://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779.
9. *Cicinelly E.* Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Hum. Reprod. 2015; 30(2): 323-30. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu292.
10. *Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., Муравьева В.В.* Современные методы лечения пациенток с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2015; 12: 39-45. [Gombolevskaya N.A., Marchenko L.A., Murav'eva V.V. Current treatments in patients with chronic endometritis. Obstetrics and gynecology. 2015; (12): 39-45. (in Russian)].
11. *Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В.* Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. Ульяновский медико-биологический журнал 2017; 2: 56-61. [Kozyreva E.V., Davidyan L.Yu., Kometova V.V. Chronic endometritis in the context of infertility and miscarriage. Ulyanovsk medical and biological journal. 2017; 2: 56-61. (in Russian)].
12. *Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Волчек А.В., Агеева Т.А., Никитенко Е.В., Макаров К.Ю., Кулешов В.М., Омигов В.В., Айдагулова С.В.* Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите. Акушерство и гинекология. 2018; 2: 65-73. [Marinkin I.O., Trunchenko N.V., Volchek A.V., Ageeva T.A., Nikitenko E.V., Makarov K.Yu., Kuleshov V.M., Omigov V.V., Ajdagulova S.V.Inflammatory markers in the normal and thin endometrium in chronic endometritis. Obstetrics and gynecology. 2018; 2: 65-73. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.2.65-73.
13. *Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y., Nishiyama R., Yamaguchi K., Takeuchi T., Ishikawa T.* Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. Am. J. Reprod. Immunol. 2017; 78(5): e12719. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12719.

14. *Nayki C., Nayki U., Gunay M., Kulhan M., Çankaya M., Humeyra Taskın Kafa A., Balci G.* Oxidative and antioxidative status in the endometrium of patients with benign gynecological disorders. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2017; 46(3): 243-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.02.002.
15. *Бриль Ю.А.* ИППП: зачем нужны новые схемы лечения? StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015; 1: 39-48. [Brill Yu.A. STI: why a new treatment regimen? Status Praesens. 2015; 1(24): 39-48. (in Russian)].
16. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Чурганова А.А. Альтернатива антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии. Русский медицинский журнал 2015; 23(1): 14-20. [Budanov P.V., Novakhova J.D., Churganova A.A. Alternative to antibiotic therapy in obstetrics and gynecology. Russian medical journal. 2015; 23(1): 14-20. (in Russian)].
17. *Baker J.M., Chase D.M., Herbst-Kralovetz M.M.* Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? Front. Immunol. 2018; 9: 208. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208.
18. *Глушанова Н.А., Блинов А.И., Алексеева Н.Б.* Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека. Медицина в Кузбассе. 2015; 2: 30-5. [Glushanova N.A., Blinov A.I., Alekseeva N.B. Bacterial biofilms in human infectious pathology. Medicine in Kuzbass. 2015; 2: 30-5. (in Russian)].
19. *Муравьева В.В., Припутневич Т.В., Якушевская О.В., Чернуха Г.Е., Марченко Л.А., Анкирская А.С., Любасовская Л.А., Мелкумян А.Р.* Роль условно-патогенных микроорганизмов в этиологии хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015; 17(4): 318-27. [Murav'eva V.V., Priputnevich T.V., Yakushevskaya O.V., Chernuha G.E., Marchenko L.A., Ankirskaya A.S., Lyubasovskaya L.A., Melkumyan A.R. The Role of Opportunistic Microorganisms in the Etiology of Chronic Endometritis in Women of Reproductive Age. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2015; 17(4): 318-27. (in Russian)].
20. *Селезнева Т.А., Аболонина О.В., Стовбун С.В., Коробкова Е.В., Кучеров В.А.* Комбинированное лечение больных с хроническим эндометритом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(5): 50-4. [Selezneva T.A., Abolonina O.V., Stovbun S.V., Sci Dr., Korobkova E.V. Combined treatment in patients with chronic endometritis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2016; 16(5): 50-4. (in Russian)].
21. *Шалепо К.В., Михайленко Т.Г., Савичева А.М.* Роль бактериальных пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65(4): 65-75. [Shalepo K.V., Mikhailenko T.G., Savicheva A.M. The role of bacterial biofilms in the development of chronic pathological processes in the vagina and endometrium. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016; 65(4): 65-75. (in Russian)].
22. *Ferris R.A., McCue P.M., Borlee G.I.* et al. In vitro efficacy of nonantibiotic treatments on biofilm disruption of gram-negative pathogens and an in vivo model of infectious endometritis utilizing isolates from the equine uterus. J. Clin. Microbiol. 2016; 54(3): 631-9. https://dx.doi.org/10.1128/JCM.02861-15.
23. *Мотовилова Т.М., Аникина Т.А., Кочеткова Л.Г.* Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на лизирующие свойства бактериофагов. Вестник лазерной академии наук. 2002; 6(67): 3-4. [Motovilova T.M., Anikina T.A., Kochetkova L.G. Influence of low-intensity laser radiation on the lytic properties of bacteriophages. Bulletin of the Laser Academy of Sciences 2002; 6(67): 3-4 (in Russian)].
24. *Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Гречканев Г.О., Гагаева Ю.А.* Клиническая эффективность бактериофаготерапии и лазеротерапии в лечении хронического неспецифического эндометрита. Проблемы репродукции. 2019; 25(5): 69-77. [Motovilova T.M., Kachalina T.S., Grechkanev G.O., Gagaeva Yu.A. Clinical performance of bacteriophage treatment and laser therapy in treatment of a chronic nonspecific endometritis. Reproduction problems 2019; 25(5): 69-77. (in Russian)].
25. *Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M., Pinto V., Tinelli R., Sabbà C.* et al. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. Fertil. Steril. 2013; 101(1): 242-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.041.
26. *Качалина Т.С., Мотовилова Т.М., Боровкова Л.В., Гречканев Г.О., Пономарева И.В., Пучкова Т.Н., Мартьянцева И.В., Замыслова В.П., Зиновьева О.С., Чикалова К.И., Сиротина Л.З.* Интегративная оценка биомаркеров менструальной крови в диагностике неопухолевой патологии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 121-6. [Kachalina T.S., Motovilova T.M., Borovkova L.V., Grechaninov G.O. Ponomareva And N.V., Puchkova T.N. Martyantseva I.V. Zamyslova V.P., Zinovieva O.S.K. Chikalova I., Sirotina L.Z. Integrative evaluation of menstrual blood biomarkers in the diagnosis of endometrial non-tumor pathology. Obstetrics and gynecology. 2019; 3: 121-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.121-126.

Поступила 21.01.2021
Принята в печать 02.06.2021
Received 21.01.2021
Accepted 02.06.2021

Сведения об авторах:
Мотовилова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ. Тел.: +7(951)908-89-37. E-mail: tmshka@mail.ru; tatyana.m.motovilova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3795-2852. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.
Качалина Татьяна Симоновна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ. E-mail: yander24@bk.ru. ORCID: 0000-0002-3459-5335. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.
Боровкова Людмила Васильевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ. E-mail: borovkovalv@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7643-3019. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.
Гречканев Геннадий Олегович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ. E-mail: ggrechkanev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0021-030X. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.
Зиновьева Ольга Сергеевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ. E-mail: zamashkina87@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2514-6204. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.
Пономарева Ирина Владимировна, врач-акушер-гинеколог, главный врач сети клиник «Садко», ООО «Клиника современных технологий «Садко». E-mail: ponomareva_irina_70@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9527-1476. 603057, Россия, Нижний Новгород, ул. Бекетова, д. 13.
Мартьянцева Ирина Владимировна, заведующая службой лабораторной диагностики сети клиник «Садко», ООО «Клиника современных технологий «Садко». E-mail: martyantseva1989@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4909-5250. 603057, Россия, Нижний Новгород, ул. Бекетова, д. 13.
Гагаева Юлия Андреевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ. E-mail: ya.gagaeva-julia@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0866-8972. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.
Баныкина Екатерина Владимировна, студентка VI курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ. E-mail: ekaterinabanykina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4279-4913. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.
Разикова Шахзода Бахромовна, студентка VI курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ. ORCID: 0000-0002-3555-1086. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.
Аникеева Ольга Валерьевна, студентка IV курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ. ORCID: 0000-0003-4390-3536. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.

Authors' information:
Tatyana M. Motovilova, Ph.D., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(951)908-89-37. E-mail: tmshka@mail.ru; tatyana.m.motovilova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3795-2852. 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin & Pozharsky sqr., 10/1.
Tatyana S. Kachalina, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: yander24@bk.ru. ORCID: 0000-0002-3459-5335. 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin & Pozharsky sqr., 10/1.
Lyudmila V. Borovkova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: borovkovalv@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7643-3019. 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin & Pozharsky sqr., 10/1.
Gennady O. Grechkanev, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: ggrechkanev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0021-030X. 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin & Pozharsky sqr., 10/1.
Olga S. Zinovyeva, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: zamashkina87@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2514-6204. 03005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin & Pozharsky sqr., 10/1.
Irina V. Ponomareva, obstetrician-gynecologist, chief physician of the network of clinics „Sadko", „Clinic of modern technologies" Sadko" LLC. E-mail: ponomareva_irina_70@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9527-1476. 603057, Russia, Nizhny Novgorod, Beketov str., 13.
Irina V. Martyantseva, Head of the Laboratory Diagnostics Service of the network of clinics „Sadko", LLC „Clinic of modern technologies „Sadko". E-mail: martyantseva1989@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4909-5250. 603057, Russia, Nizhny Novgorod, Beketov str., 13.
Yulia A. Gagaeva, clinical intern at the Department of Obstetrics and Gynecology, Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: ya.gagaeva-julia@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0866-8972. 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin & Pozharsky sqr., 10/1.
Ekaterina V. Banykina, 6th year student of the General Medicine Faculty, Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: ekaterinabanykina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4279-4913. 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin & Pozharsky sqr., 10/1.
Shakhzoda B. Razikova, 6th year student of the General Medicine Faculty, Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia. ORCID: 0000-0002-3555-1086. 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin & Pozharsky sqr., 10/1.
Olga V. Anikeeva, 4th year student of the General Medicine Faculty, Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia. ORCID: 0000-0003-4390-3536. 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin & Pozharsky sqr., 10/1.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

©Коллектив авторов, 2021

В.М. ГУРЬЕВА[1], А.А. ТРАВКИНА[1], М.О. МАТВЕЕВ[1], Л.С. МОРОХОТОВА[1], Т.С. БУДЫКИНА[1], Ю.Б. КОТОВ[2], Т.А. СЕМЕНОВА[3]

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ SFLT-1/PLGF В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

[1]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ), Москва, Россия
[2]ФГУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики имени М.В. Келдыша Российской академии наук»
[3]Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Диагностика преэклампсии в клинической практике вызывает определенные трудности, обусловленные неспецифичностью симптомов, полиформизмом клинической картины и несоответствием выраженности клинических симптомов тяжести полиорганного поражения. По этой причине точная диагностика и прогнозирование преэклампсии имеют большое значение для практического акушерства. В статье представлены результаты основных исследований, посвященных клинической трактовке результата соотношения sFlt-1/PlGF для диагностики и прогнозирования преэклампсии, показаны его информативность и значение для объективизации диагностики преэклампсии, возможность прогнозирования этого акушерского осложнения по данным sFlt-1/PlGF. Показан опыт использования sFlt-1/PlGF в службе родовспоможения в Московской области, сформулированы показания для исследования sFlt-1/PlGF в клинической практике и подходы к его трактовке. ***Заключение.*** *Использование sFlt-1/PlGF позволяет осуществлять дифференциальную диагностику преэклампсии с обострением или манифестацией ряда соматических заболеваний, которые протекают со сходной клинической симптоматикой. Применение sFlt-1/PlGF дает экономический эффект за счет улучшения маршрутизации и снижения числа тяжелых перинатальных и материнских исходов, а также снижения необоснованной госпитализации. sFlt-1/PlGF является информативным маркером для диагностики и прогнозирования преэклампсии и ее неблагоприятных исходов и может быть рекомендован для использования в клинической практике.*

Ключевые слова: *преэклампсия, беременность, ангиогенные факторы, антиангиогенные факторы, уровень sFlt1/PlGF.*

Вклад авторов. Гурьева В.М., Котов Ю.Б.: концепция и дизайн публикации; Гурьева В.М., Котов Ю.Б., Матвеев М.О.: подборка литературных источников; Травкина А.А., Морохотова Л.С., Матвеев М.О.: сбор и обработка материала; Семенова Т.А., Котов Ю.Б.: оценка статистических методов публикаций, статистическая обработка собственных данных; Гурьева В.М.: написание текста; Котов Ю.Б., Травкина А.А.: редактирование.
Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования Гурьева В.М., Травкина А.А., Матвеев М.О., Морохотова Л.С., Будыкина Т.С., Котов Ю.Б., Семенова Т.А. Клиническое значение sFlt-1/PlGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 195-200
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.195-200

©A group of authors, 2021

V.M. GURYEVA[1], A.A. TRAVKINA[1], M.O. MATVEEV[1], L.S. MOROKHOTOVA[1], T.S. BUDYKINA[1], YU.B. KOTOV[2], T.A. SEMENOVA[3]

CLINICAL SIGNIFICANCE OF SFLT-1/PLGF IN THE DIAGNOSIS AND PREDICTION OF PREECLAMPSIA

[1]Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia
[2]Federal Research Center, M.V. Keldysh Institute of Applied Mathematics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[3]National Research Nuclear University, Moscow Engineering and Physical Institute, Moscow, Russia

The diagnosis of preeclampsia in clinical practice causes certain difficulties due to the non-specificity of symptoms, the polymorphism of the clinical picture, and the discrepancy between the magnitude of clinical symptoms and the severity of multiple organ dysfunction. Therefore, the accurate diagnosis and prediction of preeclampsia is of great importance for practical obstetrics. The paper presents the results of the basic studies devoted to the clinical interpretation of the sFlt-1/PlGF ratio for the diagnosis and prediction of preeclampsia and shows the informative value and significance of the ratio for the objectification of the diagnosis of preeclampsia, as well as the possibility of predicting this obstetric complication according to sFlt-1/PlGF data. It shows the experience of using sFlt-1/

PlGF in the obstetric service in the Moscow Region and formulates indications for the study of sFlt-1/PlGF in clinical practice and approaches to its interpretation.

Conclusion. *The application of sFlt-1/PlGF allows the differential diagnosis of preeclampsia with an exacerbation or a manifestation of a number of somatic diseases that occur with similar clinical symptoms. The use of sFlt-1/PlGF provides an economic effect, by improving the routing and decreasing the number of severe perinatal and maternal outcomes, as well as reducing unjustified hospitalization. sFlt-1/PlGF is an informative marker for the diagnosis and prediction of preeclampsia and its adverse outcomes and can be recommended for use in clinical practice.*

Keywords: *preeclampsia, pregnancy, angiogenic factors, antiangiogenic factors, sFlt1/PlGF level.*

Authors' contributions. Guryeva V.M., Kotov Yu.B.: concept and design of the publication; Guryeva V.M., Kotov Yu.B., Matveev M.O.: selection of literature sources; Travkina A.A., Morokhotova L.S., Matveev M.O.: material collection and processing; Semenova T.A., Kotov Yu.B.: evaluation of statistical methods of publications; statistical processing of own data; Guryeva V.M.: writing the text; Kotov Yu.B., Travkina A.A.: editing.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.
Financing. The investigation has not been sponsored.

For citation: Guryeva V.M., Travkina A.A., Matveev M.O., Morokhotova L.S., Budykina T.S., Kotov Yu.B., Semenova T.A. Clinical significance of sFlt-1/PlGF in the diagnosis and prediction of preeclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 195-200 (in Russian).
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.195-200

Преэклампсия является значимой причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1] и имеет прогрессирующее течение, приводящее к тяжелым формам полиорганной недостаточности.

Диагностика преэклампсии в клинической практике вызывает определенные трудности, обусловленные неспецифичностью симптомов, полиформизмом клинической картины и несоответствием выраженности клинических симптомов тяжести полиорганного поражения [2, 3]. Это ведет к недооценке тяжести преэклампсии и недостаточному объему диагностических и лечебных мероприятий [4]. Вместе с тем в клинической практике может иметь место гипердиагностика преэклампсии в силу неспецифичности ее симптомов и высокой лабильности показателей артериального давления у беременных. В связи с этим точная диагностика и прогнозирование преэклампсии имеют большое значение для практического акушерства.

В патогенезе преэклампсии важную роль играет гиперпродукция антиангиогенных факторов, в частности, sFlt-1, которая блокирует действие плацентарного фактора роста PlGF, вызывает генерализованную эндотелиальную дисфункцию и приводит к развитию клинической симптоматики преэклампсии [5–7]. Для диагностики и прогнозирования преэклампсии можно использовать соотношение sFlt-1/PlGF [8, 9]. Однако клиническая трактовка этого показателя вызывает определенные трудности, которые связаны с тем, что концентрация как sFlt-1, так и PlGF сильно меняется в зависимости от срока гестации и подвержена значительным индивидуальным колебаниям [8, 9].

В данной статье авторы обобщили исследования, посвященные клинической трактовке соотношения sFlt-1/PlGF, и представили опыт использования sFlt-1/PlGF в службе родовспоможения в Московской области для лучшего понимания показаний для назначения этого исследования и оценки его результатов в практической медицине.

Первыми работами, в которых была предложена количественная оценка sFlt-1/PlGF при преэклампсии, являются работы Verlohren S. et al. [10, 11]. Методом ROC-анализа авторы показали, что для диагностики преэклампсии можно использо-

Таблица. Осложнения преэклампсии и показатель sFlt-1/PlGF (по [13]), включена 51 пациентка с ранней преэклампсией

Акушерские осложнения	Частота осложнений (в %%)	sFlt-1/PlGF при осложнениях	sFlt-1/PlGF при отсутствии осложнений
Рефрактерная гипертензия	13,7	472	479
Острая почечная недостаточность	19,6	649	437
Отек легких	7.8	414	483
HELLP-синдром	21,6	538	462
Отслойка плаценты	51	927	460
Другие осложнения	10,4	537	417
Антенатальная гибель плода	5,9	597	473
Постнатальная смертность	3,9	344	484

вать пороговую величину sFlt-1/PlGF >85, а также то, что значение sFlt-1/PlGF достоверно выше при преэклампсии и HELLP-синдроме, чем при других гипертензивных осложнениях беременности [11].

Изучение продолжительности пролонгирования беременности при преэклампсии в зависимости от sFlt-1/PlGF показало, что значение sFlt-1/PlGF >400 повышает риск немедленного родоразрешения в 3,5 раза при всех сроках, при sFlt-1/PlGF >655 в сроке менее 34 недель риск немедленного родоразрешения возрастает в 2,7 раза, при сроке более 34 недель и значении >201 – более чем в 3,5 раза. Необходимо отметить, что в данном исследовании клинические решения о родоразрешении принимались без учета данных об уровне sFlt-1/PlGF [12]. В этой работе было сделано заключение о том, что по диагностической значимости соотношение sFlt-1/PlGF превышает все другие клинические признаки преэклампсии, в том числе систолическое АД, протеинурию, мочевую кислоту и креатинин сыворотки [12].

Интерес для клинициста представляют и результаты работы Gomez-Arriaga P.I. (2014), в которой представлены значения sFlt-1/PlGF в группе беременных с ранней преэклампсией при наличии и отсутствии тяжелых акушерских осложнений [13]. Результаты данной работы приведены в таблице.

Из таблицы видно, что далеко не все тяжелые осложнения ранней преэклампсии развиваются при значительном повышении sFlt-1/PlGF, достоверные отличия отмечались лишь при острой почечной недостаточности и отслойке плаценты. Вместе с тем данные этой работы позволяют предположить, что при значениях sFlt-1/PlGF >450 риск развития тяжелых акушерских осложнений достаточно велик, что диктует необходимость срочной госпитализации таких беременных в родовспомогательное учреждение 3-й группы независимо от выраженности клинической симптоматики преэклампсии.

В работе Курцера М.А. и соавт. было показано, что соотношение sFlt-1/PlGF может быть использовано для прогноза неблагоприятного исхода, пороговой отсечкой явилось значение sFlt-1/PlGF=1197 при чувствительности 60% и специфичности 96% [14]. Авторы подчеркивают, что соотношение sFlt-1/PlGF может быть полезно при выборе срока родоразрешения с целью профилактики перинатальных потерь.

На большом клиническом материале (1149 пациенток) было показано, что целесообразно использовать различные диагностические значения sFlt-1/PlGF при сроке беременности менее и более 34 недель [15]. По результатам данной работы было предложено при сроке менее 34 недель использовать значение sFlt-1/PlGF с акцентом на высокую чувствительность, равное 33, а с акцентом на высокую специфичность – 85. При сроке более 34 недель с акцентом на высокую чувствительность установлен порог 33, а на высокую специфичность – более 110. Авторы отмечают меньшее диагностическое значение соотношения sFlt-1/PlGF при больших сроках беременности по сравнению со сроками до 34 недель.

Клиническая значимость определения sFlt-1/PlGF при преэклампсии с ранним началом оценивалась в работе Simón E. Было показано, что ни один из рассмотренных клинических параметров (артериальное давление, протеинурния, креатинин сыворотки, ферменты печени и количество тромбоцитов) не является предиктором неблагоприятного исхода беременности. Только значение sFlt-1/PlGF >655 было связано с пятикратным повышением риска родоразрешения в ближайшие 48 ч [16].

Более низкие значения sFlt-1/PlGF при ранней преэклампсии, которые являются предикторами неблагоприятного материнского и перинатального исхода, получены в работе Tasta O. et al. При sFlt-1/PlGF >293 в течение 5 дней наступал неблагоприятный материнский или перинатальный исход (чувствительность 95%, специфичность 50%) [17].

Для определения клинической значимости sFlt-1/PlGF при подозрении на преэклампсию было проведено большое проспективное многоцентровое исследование PROGNOSIS (Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study) с включением 1273 пациенток в сроке 24–37 недель гестации [18]. Одной из целей данного исследования было получение порогового значения sFlt-1/PlGF, при котором можно было бы исключить развитие преэклампсии в течение ближайшей недели. Таким значением оказалось sFlt-1/PlGF <38, при котором можно было прогнозировать отсутствие преэклампсии в течение недели (чувствительность 80%, специфичность 78,3%). При sFlt-1/PlGF >38 в последующие 4 недели развитие преэклампсии произошло у 36,7% женщин (чувствительность 66,2%, специфичность 83,1%). Авторами сделан вывод о том, что при sFlt-1/PlGF < 38 можно прогнозировать краткосрочное отсутствие преэклампсии.

Аналогичные результаты были получены в исследовании сходного дизайна, проведенного в популяции азиатских женщин и включившего в себя 764 беременных [19]. В этом исследовании sFlt-1/PlGF <38 имело отрицательную прогностическую ценность 98,6% для исключения преэклампсии в течение недели с чувствительностью 76,5% и специфичностью 82,1%. Соотношение sFlt-1/PlGF >38 имело положительную прогностическую ценность развития преэклампсии в течение 4 недель 30,3% с чувствительностью 62% и специфичностью 83,9%. Также в этой работе соотношение sFlt-1/PlGF >38 имело положительную прогностическую ценность неблагоприятного исхода для плода в течение 4 недель 53,5%, а значение sFlt-1/PlGF <38 – отрицательную прогностическую ценность в течение недели 98,9%.

Sabrià E. et al. было проведено проспективное исследование 195 беременных с подозрением на преэклампсию с определением sFlt-1/PlGF в сроке 24–34 недели, которое показало, что значение sFlt-1/PlGF < 38, полученное при однократном обследовании, позволяет исключить развитие преэклампсии в указанные сроки [20].

Прямая корреляция между значением sFlt-1/PlGF и тяжестью преэклампсии получена в работе Курцера М.А. и соавт. По результатам обследования 206 беременных с подозрением на преэклампсию было показано, что при тяжелой преэклампсии

sFlt-1/PlGF было достоверно выше, чем при умеренной [21]. Для деления на группы авторы также использовали пороговую величину sFlt-1/PlGF=38 и получили хорошие показатели диагностической значимости. Эффективность теста sFlt-1/PlGF для диагностики преэклампсии была показана и на российской популяции беременных [22].

Показано, что отношение sFlt-1/PlGF позволяет дифференцировать преэклампсию и проявления хронической болезни почек. Беженарь В.Ф. и соавт. предлагают в качестве порога для дифференциальной диагностики между преэклампсией и заболеванием почек использовать значение sFlt-1/PlGF=150,25, которое дает чувствительность и специфичность 100% [23]. Эффективность использования sFlt-1/PlGF для дифференциальной диагностики хронической болезни почек и преэклампсии показана и в работе Никольской И.Г. и соавт. [24].

Метаанализ, посвященный эффективности прогнозирования преэклампсии по уровню sFlt-1/PlGF [25], охватил 15 исследований и включал 534 беременных с преэклампсией и 19 587 пациенток без преэклампсии в качестве контрольной группы. Для всех исследований получены объединенная чувствительность 80% и специфичность 92%. Авторы этого обзора подчеркивают высокий потенциал соотношения sFlt-1/PlGF как инструмента скрининга на преэклампсию не только в группе высокого риска, но и в общей популяции беременных.

В Московской области с 2019 г. в рамках государственной программы «Здравоохранение Подмосковья» реализуется технология раннего скрининга преэклампсии [26].

По результатам скрининга I триместра и клиническим данным (тяжелая преэклампсия в анамнезе или соматические заболевания с высоким риском преэклампсии) выделяется группа высокого риска преэклампсии, где, помимо профилактического назначения антиагрегантов и тщательного наблюдения, с 16–20 недель осуществляется динамический контроль sFlt-1/PlGF каждые 4–6 недель. Кроме того, определение sFlt-1/PlGF проводится в следующих случаях:

- при появлении *de novo* клинической симптоматики преэклампсии или отдельных ее симптомов;
- при задержке роста плода;
- при стойких нарушениях гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса.

Такой подход позволяет своевременно выявлять пациенток с повышением sFlt-1/PlGF и достоверно прогнозировать развитие преэклампсии за 1–4 недели до развития клинической симптоматики. Это дает возможность оптимизировать маршрутизацию или избежать необоснованной госпитализации у беременных с хронической и гестационной АГ, а также с эффектом «белого халата», которые демонстрируют повышенные значения АД только во время визита к врачу.

По нашим данным, значения sFlt-1/PlGF >85 составляют около 3,1% среди всех обследованных, причем значения от 85 до 140 при сроке гестации более 36 недель у 25–35% беременных не сопровождаются клинической симптоматикой преэклампсии или фетоплацентарной недостаточности, т.е. имеют достаточно низкую специфичность. При значениях sFlt-1/PlGF >85 в сроке от 22 до 28 недель практически во всех случаях развивается преэклампсия и/или фетоплацентарная недостаточность.

Наш опыт использования sFlt-1/PlGF в клинической практике показал, что этот показатель позволяет осуществлять дифференциальную диагностику преэклампсии с обострением или манифестацией ряда соматических заболеваний, которые протекают с сходной клинической симптоматикой (в том числе гломерулярные заболевания почек, системная красная волчанка, диабетическая нефропатия, обострение мочевой инфекции).

Следует отметить, что большую диагностическую и прогностическую значимость соотношение sFlt-1/PlGF имеет при ранней преэклампсии и несколько меньшую – при поздней. Этот факт позволяет предположить, что в генезе ранних форм преэклампсии ведущим фактором является именно дистресс плаценты, приводящий к прогрессирующему нарастанию выработки sFlt-1 во II триместре, который блокирует проангиогенное действие PlGF и приводит к развитию клинической симптоматики преэклампсии. Однако вопрос о том, что является пусковым моментом для чрезмерной выработки sFlt-1 при ранней преэклампсии, пока остается без ответа.

В генезе поздней преэклампсии дисбаланс про- и антиангиогенных факторов, возможно, имеет меньшее значение, чем при ранней, что подтверждается более низкой диагностической и прогностической значимостью sFlt-1/PlGF у этого контингента беременных. Можно предположить, что пусковыми моментами при поздней преэклампсии являются такие факторы, как исходная эндотелиальная дисфункция, имеющаяся при некоторых соматических заболеваниях, воспаление или хроническая гипергликемия, а дисбаланс sFlt-1 и PlGF является вторичным.

Высокие значения sFlt-1/PlGF сопровождаются значительным повышением частоты тяжелых акушерских осложнений, обобщение представленных в данном обзоре работ позволяет предложить для этого пороговое значение sFlt-1/PlGF > 450. Это целесообразно учитывать при определении акушерской тактики и маршрутизации пациенток.

Должно ли учитываться значение sFlt-1/PlGF у беременных с преэклампсией при выборе акушерской тактики, особенно при стертой или атипичной клинической симптоматике? Целесообразность пролонгирования беременности при значительном про- и антиангиогенном дисбалансе вызывает большие сомнения, поскольку очень высок риск развития тяжелых материнских осложнений и перинатальной смертности. Вместе с тем существующих на сегодня данных о клинической значимости соотношения sFlt-1/PlGF недостаточно для того, чтобы признать какое-то значение (даже очень высокое) самостоятельным показанием для родоразрешения, тем более в сроки, когда прогноз для плода сомнительный или неблагоприятный. Однако можно утверждать, что высокие значения sFlt-1/PlGF могут быть дополнительным аргументом в пользу родоразрешения, поскольку эффективных терапевтических стратегий

для лечения в таких случаях на сегодняшний день нет. Можно предполагать, что в будущем накопление клинического опыта позволит определить уровень sFlt-1/PlGF, при котором пролонгирование беременности будет признано противопоказанным, и это будет закреплено в клинических рекомендациях.

Проведенные исследования позволяют предположить, что значимость sFlt-1/PlGF для прогнозирования и диагностики преэклампсии превышает клинические симптомы – артериальную гипертензию и протеинурию. Установлено, что значение sFlt/PlGF <38 позволяет исключить развитие преэклампсии в течение 7 дней. При сроке беременности до 34 недель значение соотношения sFlt/PlGF >85, а при сроке беременности более 34 недель соотношение sFlt/PlGF >110 говорит о высокой вероятности развития преэклампсии или о ее наличии. Следует отметить, что данные пороговые значения валидированы только на тест-анализах sFlt-1/PlGF (Elecsys) [27], можно предположить, что использование других тест-систем будет давать другие результаты. Очень важно, что уровень sFlt-1/PlGF позволяет отличать преэклампсию от хронической и гестационной АГ, однако для дифференцировки между хронической и гестационной АГ существующих данных недостаточно.

Российское фармакоэкономическое исследование показало, что внедрение соотношения sFlt-1/PlGF в рутинную практику даст возможность сэкономить средства бюджета здравоохранения за счет своевременного выявления преэклампсии, улучшения маршрутизации, наблюдения и ведения таких пациенток [22]. Целесообразность внедрения соотношения sFlt-1/PlGF как маркера преэклампсии в клиническую практику подчеркнута в резолюции Совета экспертов, посвященного вопросам организации скрининга прогнозирования преэклампсии в РФ (2021) [28]. sFlt-1/PlGF для прогнозирования и диагностики преэклампсии включено в проект клинических рекомендаций Российского общества акушеров-гинекологов «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2020).

Заключение

Таким образом, определение соотношения sFlt-1/PlGF является достаточно информативным маркером для диагностики и прогнозирования преэклампсии и ее неблагоприятных исходов и может быть рекомендовано для использования в клинической практике. Дальнейшие исследования в этом направлении дадут возможность шире использовать данный показатель, в том числе и для принятия серьезных клинических решений.

Литература/References

1. *Say L., Chou D., Gemmill A., Tuncalp O., Moller A.-B., Daniels J.* et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob. Health. 2014; 2: e323-33. https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
2. *Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А., Конопляников А.Г., Штабницкий А.М.* Особенности течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017; 16(6): 16-23. [Shalina R.I., Mikhaleva L.M., Simukhina M.A., Konoplyannikov A.G., Shtabnitsky A.M. Features of the course of severe forms of preeclampsia in modern conditions. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2017; 16(6): 16-23. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2017-6-16-23.
3. *Sibai B.M., Stella C.L.* Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 200(5): 481. e1-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.048.
4. *Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л.* Преэклампсия и снижение материнской смертности в России. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 107-12. [Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L. Preeclampsia and reduction of maternal mortality in Russia. Obstetrics and gynecology. 2018; 1: 107-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112.
5. *Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S.* et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J. Clin. Invest. 2003; 111(5): 649-58. https://dx.doi.org/10.1172/JCI17189.
6. *Levine R.J., Lam C., Qian C., Yu K.F., Maynard S.E., Sachs B.P.* et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N. Engl. J. Med. 2006; 355(10): 992-1005. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa055352.
7. *Ahmad S., Ahmed A.* Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. Circ. Res. 2004; 95(9): 884-91. https://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000147365.86159.f5.
8. *Palm M., Basu S., Larsson A., Wernroth L., Kerud H., Axelsson O.* A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PlGF), sFlt1: PlGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2011; 90(11): 1244-51. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01186.x.
9. *Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Логинова Н.С., Колодько В.Г., Насонова Д.М., Хасьянова З.Ш.* Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 8: 14-7. [Ivanets T.Yu., Alekseeva M.L., Loginova N.S., Kolodko V.G., Nasonova D.M., Khasyanova Z.Sh. Placental growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 as markers of preeclampsia in pregnancy dynamics. Clinical laboratory diagnostics. 2013; 8: 14-7. (in Russian)].
10. *Verlohren S., Galindo A., Schlembach D., Zeisler H., Herraiz I., Moertl M.G.* et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 202(2): 161. e1. 161. e11. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.016.
11. *Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Moertl M., Zeisler H.* et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206(1): 58. e1-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.037.
12. *Rana S., Powe C.E., Salahuddin S., Verlohren S., Perschel F.H., Levine R.J.* et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. Circulation. 2012; 125(7): 911-9. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361.
13. *Gomez-Arriaga P., Herraiz I., Lopez-Jimenez E.A., Escribano D., Denk B., Galindo A.* Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: prognostic value in early-onset preeclampsia. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014; 43(5): 525-32. https://dx.doi.org/10.1002/uog.13224.
14. *Курцер М.А., Шаманова М.Б., Синицына О.В., Николаев А.А., Николаева Е.В., Дедловская А.И., Самсонова М.А.* Использование тест-системы Elecsys PlGF и sFLT-1 с целью прогнозирования перинатальных исходов у пациенток с тяжелой преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 96-104. [Kurtser M.A., Shamanova M.B., Sinitsina O.V., Nikolaev A.A., Nikolaeva E.V., Dedlovskaya A.I., Samsonova M.A. The use of Elecsys PlGF and sFlt-1 test systems to predict perinatal outcomes in patients with severe preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2019; 10: 96-104. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.162-170.
15. *Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Zeisler H., Calda P.* et al. New gestational phase– specific cutoff values for the use of the soluble

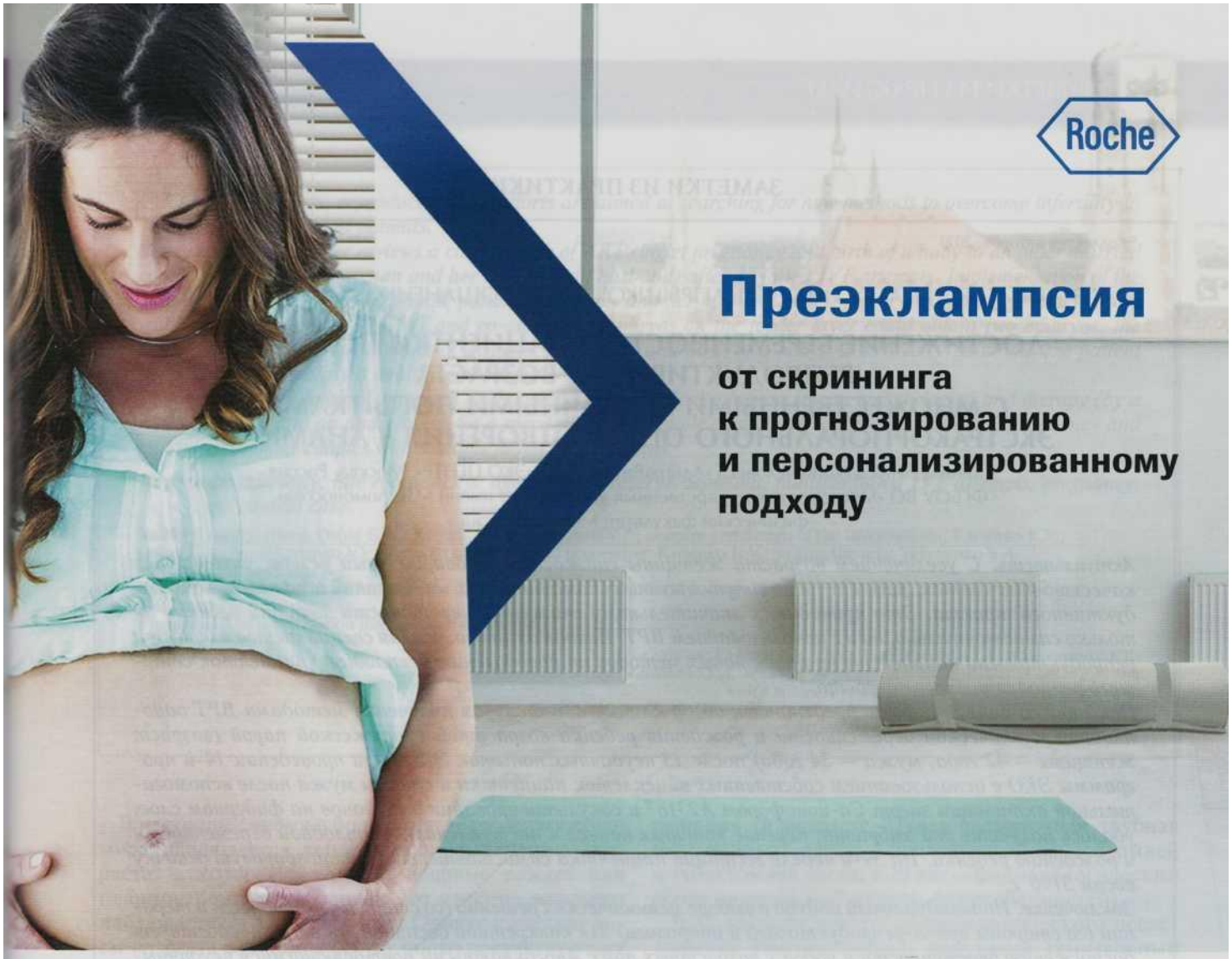
fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. Hypertension. 2014; 63(2): 346-52. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.

16. *Simón E., Permuy C., Sacristán L., Zamoro-Lorenci M.J., Villalaín C., Galindo A., Herraiz I.* sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of delivery within 48 hours and adverse outcomes in expectantly managed early-onset preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2020; 22: 17-23. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2020.07.007.
17. *Tasta O., Parant O., Hamdi S.M., Allouche M., Vayssiere C., Guerby P.* Evaluation of the prognostic value of the sFlt-1/PlGF ratio in early-onset preeclampsia. Am. J. Perinatol. 2020 May 23. https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1709696.
18. *Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., Vatish M., Staff A.C., Sennström M.* et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. N. Engl. J. Med. 2016; 374(1): 13-22. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414838.
19. *Bian X., Biswas A., Huang X., Lee K., Kwok-To Li T., Masuyama H.* et al. Short-term prediction of adverse outcomes using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) ratio in Asian women with suspected preeclampsia. Hypertension. 2019; 74(1): 164-72. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760.
20. *Sabrià E., Lequerica-Fernández P., Ganuza P.L., Ángeles E.E., Escudero A.I., Martínez-Morillo E., Alvárez F.V.* Use of the sFlt-1/PlGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible? Chem. Lab. Med. 2018; 56(2): 303-11. https://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-0443.
21. *Курцер М.А., Шаманова М.Б., Синицина О.В., Николаева А.А., Дедловская А.И., Самсонова М.А.* Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2018; 11: 114-20. [Kurtser M.A., Shamanova M.B., Sinitsina O.V., Nikolaeva A.A., Dedlovskaya A.I., Samsonova M.A. Clinical rationale for determinig the ratio sFlt–1/PIGF for the early detection and evaluation of the severity of preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2018; 11: 114-20. (in Russian)]. doi.org/10.18565/aig.2018.11.114-120.
22. *Ходжаева З.Х., Холин А.М., Шувалова М.П., Иванец Т.Ю., Демура С.А., Галичкина И.В.* Российская модель оценки эффективности теста на преэклампсию sFlt-1/PlGF. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 52-8. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Shuvalova M.P., Ivanets T.Yu., Demura S.A., Galichkina I.V. A Russian model for evaluating the efficiency of the sFlt-1/PlGF test for preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2019; 2: 52-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.52-58
23. *Беженарь В.Ф., Смирнов А.В., Тимирбулатов Р.Р., Габелова К.А., Шапкайц В.А., Нестеров И.М.* Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 1. Доктор. Ру. 2020; 19(6): 23-9. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-23-29. [Bezhenar V.F., Smirnov A.V., Timirbulatov R.R., Gabelova K.A., Shapkaits V.A., Nesterov I.M. Renal dysfunction in preeclampsia: prognosis and differential diagnosis. Part 1. DoctorRu. Gynecology. 2020; 19(6): 23-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-23-29.
24. *Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Будыкина Т.С.* Ангиогенные и антиангиогенные факторы у беременных с хронической болезнью почек: роль коэффициента sFlt-1/PlGF в прогнозировании и диагностике преэклампсии. Нефрология и диализ. 2016; 18(4): 440-51. [Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Vatazin A.V., Budykina T.S. Angiogenic and antiangiogenic factors in pregnant women with chronic kidney disease: the role of the sFlt-1/PlGF coefficient in the prognosis and diagnosis of preeclampsia. Nephrology and dialysis. 2016; 18(4): 440-51. (in Russian)].
25. *Agrawal S., Cerdeira A.S., Redman C., Vatish M.* Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosinekinase-1 and placenta growth factor ratio in prediction of preeclampsia: the SaPPPhirE study. Hypertension. 2018; 71(2): 306-16. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10182.
26. Приказ Министерства здравоохранения Московской области № 1072 от 23.07.2018 «Об организации работы по раннему скринингу преэклампсии у беременных в Московской области». [Order of the Ministry of Health of the Moscow Region No. 1072 of 23.07.2018 "On the organization of work on early screening of preeclampsia in pregnant women in the Moscow region". (in Russian)].
27. *Stepan H., Hund M., Dilba P., Sillman J., Schlembach D.* Elecsys® and Kryptor immunoassays for the measurement of sFlt-1 and PlGF to aid preeclampsia diagnosis: are they comparable? Clin. Chem. Lab. Med. 2019; 57(9): 1339-48. https://dx.doi.org/10.1515/cclm-2018-1228.
28. Резолюция Совета экспертов «Нормативный регламент и вопросы организации скрининга и прогнозирования преэклампсии в РФ». Акушерство и гинекология. 2021; 5: 219-21. [Resolution of the Council of Experts "Regulatory guidelines and issues relating to the organization of screening and prediction of preeclampsia in the Russian Federation". Obstetrics and Gynecology. 2021; 5: 219-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.219-221.

Поступила 12.07.2021
Принята в печать 14.07.2021
Received 12.07.2021
Accepted 14.07.2021

Сведения об авторах:
Гурьева Вера Маратовна, д.м.н., в.н.с., ГБУЗ МО МОНИИАГ. Тел.: +7(926) 862-17-28; +7(495)623-00-97. E-mail: helgin99@gmail.com. 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Травкина Арина Андреевна, к.м.н., с.н.с., ГБУЗ МО МОНИИАГ. Тел.: +7(917)573-22-93; +7(495)625-08-52. E-mail: arinamamba@mail.ru. 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Матвеев Максим Олегович, аспирант, ГБУЗ МО МОНИИАГ. Тел.: +7(968)210-00-62; +7(495)623-00-97. E-mail: max-mix@mail.ru. 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Морохотова Людмила Семеновна, к.м.н., врач, ГБУЗ МО МОНИИАГ. Тел.: +7(916)352-10-93; +7(495)625-08-52. E-mail: ludrikm1982@gmail.com. 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Котов Юрий Борисович, д. ф.-м. н., в.н.с., ФИЦ ИПМ им. М.В. Келдыша РАН. Тел.: +7(919)773-27-22. E-mail: kobylazabyla11@yandex.ru. 125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 4.
Семенова Татьяна Алексеевна, к.ф.-м.н., доцент, НИЯУ МИФИ. Тел.: +7(985)250-83-14. E-mail: kotsem@voxnet.ru. 115409, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 31.

Authors' information:
Vera M. Guryeva, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynaecology. Tel.: +7(926) 862-17-28; +7(495)623-00-97. E-mail: helgin99@gmail.com. 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Arina A. Travkina, PhD, Senior Researcher, Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynaecology. Tel.: +7(917)573-22-93; +7(495)625-08-52. E-mail: arinamamba@mail.ru. 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Maxim O. Matveev, graduate student, Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynaecology. Tel.: +7(968)210-00-62; +7(495)623-00-97. E-mail: max-mix@mail.ru. 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Ludmila S. Morokhotova, PhD, doctor, Moscow Regional Scientific Research Institute of Obststrics and Gynecology. Tel.: +7(916)352-10-93; +7(495)625-08-52. E-mail: ludrikm1982@gmail.com. 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Yury B. Kotov, Dr. Sci. (Physics and Mathematics), Leading Researcher, Keldysh Institute of Applied Mathematics RAS. Tel.: +7(919)773-27-22. E-mail: kobylazabyla11@yandex.ru. 125047, Russia, Moscow, Miusskaya sqr., 4.
Tatyana A. Semenova, PhD (Physics and Mathematics), Associate Professor, National Research Nuclear University, Moscow Engineering Physics Institute. Tel.: +7(985)250-83-14. E-mail: kotsem@voxnet.ru. 115409, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 31.



Преэклампсия

от скрининга к прогнозированию и персонализированному подходу

Ангиогенные факторы: плацентарный фактор роста PlGF и растворимая fms-подобная тирозинкиназа – 1 sFlt-1, играют важную роль в патогенезе преэклампсии. PLGF может быть использован в скрининге преэклампсии, а определение соотношения маркеров sFlt-1 и PlGF помогает в прогнозировании и диагностике заболевания[1-3].

Прогнозирование во II и III триместрах

Соотношение тестов Elecsys® sFlt-1 и Elecsys® PlGF[4-5]

sFlt-1/PlGF	исключение развития преэклампсии на 1-4 недели	вероятность развития преэклампсии в течение 4-х недель	высокая вероятность развития преэклампсии
с 20 недель до 33+6	≤38	>38 - <85	≥85
с 34 недель до конца беременности	≤38	>38 - <110	≥110

Пороговые значения валидированы только для соотношения sFlt-1/PlGF Elecsys®[6]

1. Verlohren, S., et al. (2012). Am J Obstet Gynecol 206(1), e1-8; 2. Verlohren, S., et al. (2010). Am J Obstet Gynecol 202(161), e1-11; 3. Verlohren, S., et al. (2014). Hypertension 63(2), 346-352; 4. Zeisler H. et al. (2016). N Engl J Med, 374: 13-22; 5. РУ №ФСЗ 2009/04419 от 29.01.2016; 6. Stepan, H., et al. (2019) Clin Chem Lab Med. (2019) Aug 27;57(9):1339-1348.

ELECSYS является товарным знаком Рош.

© Рош 2021

ООО «Рош Диагностика Рус»:
Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 2, Бизнес-центр «Вивальди Плаза»
Тел.: +7 495 229-69-99, www.rochediagnostics.ru реклама

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

MC-RU-00615

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

©Коллектив авторов, 2021

К.В. КИРИЕНКО[1], Е.А. ОСИНА[1], В.П. АПРЫШКО[1], В.В. ВОЛОШАНЕНКО[1], С.А. ЯКОВЕНКО[1,2]

ДОСТИЖЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МНОЖЕСТВЕННЫМИ НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В АНАМНЕЗЕ

[1]Клиника репродукции человека «АльтраВита», ООО «ЭКО ЦЕНТР», Москва, Россия
[2] ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», физический факультет, Москва, Россия

Актуальность. *С увеличением возраста женщины снижается ее овариальный резерв, ухудшается качество яйцеклеток, растет число сопутствующих соматических заболеваний и патологий репродуктивного тракта. Это приводит к значительному снижению вероятности зачатия ребенка не только самостоятельно, но и с использованием ВРТ. Исходя из этого, усилия специалистов в области репродуктологии направлены на поиск новых методов по преодолению бесплодия у пациенток старшего репродуктивного возраста.*

Описание. *В данной работе представлен обзор клинического случая получения методами ВРТ одноплодной клинической беременности и рождения ребенка возрастной супружеской парой (возраст женщины – 42 года, мужа – 54 года) после 13 неудачных попыток ЭКО. При проведении 14-й программы ЭКО с использованием собственных яйцеклеток пациентки и спермы мужа после вспомогательной активации зигот Са-ионофором А23187 и сокультивирования эмбрионов на фидерном слое, удалось получить два эмбриона, перенос которых привел к наступлению одноплодной беременности и рождению ребенка. На 39-й неделе гестации пациентка самостоятельно родила здоровую девочку весом 3190 г.*

Заключение. *Индивидуальный подход в выборе методических решений (со стороны эмбриолога) и терапии (со стороны врача-репродуктолога и андролога) для конкретной бесплодной пары, способствует достижению беременности и родов у возрастных пар с многократными повторяющимися неудачными попытками ЭКО.*

Ключевые слова: *бесплодие, поздний репродуктивный возраст, истощение овариального резерва, многократные неудачные попытки ЭКО, беременность, клинический случай.*

Вклад авторов. Осина Е.А., Кириенко К.В., Апрышко В.П.: концепция и дизайн исследования; Кириенко К.В., Осина Е.А., Волошаненко В.В.; сбор и обработка материала; Кириенко К.В.: написание текста; Яковенко С.А., Апрышко В.П.: редактирование.
Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кириенко К.В., Осина Е.А., Апрышко В.П., Волошаненко В.В., Яковенко С.А. Достижение беременности у пациентки позднего репродуктивного возраста с множественными неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 202-209
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.202-209

©A group of authors, 2021

K.V. KIRIENKO[1], E.A. OSINA[1], V.P. APRYSHKO[1], V.V. VOLOSHANENKO[1], S.A. YAKOVENKO[1,2]

ACHIEVING PREGNANCY AT A LATE REPRODUCTIVE AGE IN A PATIENT WITH A HISTORY OF MULTIPLE FAILED *IN VITRO* FERTILIZATION ATTEMPTS

[1]AltraVita Human Reproduction Clinic, "ECO CENTER" LLC, Moscow, Russia
[2]Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Background. *As a woman gets older, her ovarian reserve is diminished, her egg quality is worse, the number of concomitant somatic diseases and reproductive tract pathologies increases. This causes a substantial reduction in her likelihood of conception not only spontaneously, but also with the use of assisted reproductive technology*

(ART). On this basis, reproductologists' efforts are aimed at searching for new methods to overcome infertility in older reproductive-aged patients.

Case report. *This paper reviews a clinical case of ART singlet pregnancy and birth of a baby to an older married couple (a 42-year-old woman and her 54-year-old husband) after 13 failed IVF attempts. Implementation of the 14th IVF program using the female patient's own eggs and her husband's sperm after auxiliary zygote activation with calcium ionophore A23187 and co-culture of embryos on the feeder layer could obtain two embryos, the transfer of which led to the onset of a singlet pregnancy and birth of a baby. At 39 weeks' gestation, the patient delivered spontaneously a healthy girl weighing 3190 g.*

Conclusion. *An individual approach to choosing methodological solutions (by an embryologist) and therapy (by a reproductlogist and an andrologist) for a specific infertile couple contributes to the achievement of pregnancy and childbirth in older couples with multiple failed IVF attempts.*

Keywords: *infertility, late reproductive age, ovarian reserve depletion, multiple failed IVF attempts, pregnancy, clinical case.*

Authors' contributions. Osina E.A., Kirienko K.V., Apryshko V.P.: concept and design of the investigation; Kirienko K.V., Osina E.A., Voloshanenko V.V.: material collection and processing; Kirienko K.V.: writing the text; Yakovenko S.A., Apryshko V.P.: editing.

Conflicts of interest. The authors declare that there are no manifest and potential conflicts of interest, which are related to the publication of this article.

Financing. The investigation has not been sponsored.

For citation: Kirienko K.V., Osina E.A., Apryshko V.P., Voloshanenko V.V., Yakovenko S.A. Achieving pregnancy at a late reproductive age in a patient with a history of multiple failed in vitro fertilization attempts. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 202-209 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.202-209

В настоящее время в большинстве развитых стран мира наблюдается тенденция к увеличению возраста, в котором женщина впервые рожает или планирует родить ребенка. Это явление все чаще наблюдается и в России [1, 2]. Однако с увеличением возраста женщины растет число сопутствующих соматических заболеваний и патологий репродуктивного тракта, что негативно влияет не только на вынашивание беременности, но и на саму возможность зачатия ребенка [3]. С возрастом женщины снижается как овариальный резерв, так и ухудшается качество яйцеклеток, особенно у женщин старше 36 лет [4]. Все эти факторы приводят к значительному снижению вероятности зачатия ребенка не только самостоятельно, но и с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

В данной работе представлено клиническое наблюдение успешного применения ВРТ с получением одноплодной беременности и рождением здорового ребенка женщиной 42 лет с использованием собственных яйцеклеток и спермы мужа 54 лет, после 13 неудачных попыток ЭКО.

Клиническое наблюдение

В июне 2016 г. пациентка Б., 39 лет, впервые обратилась в Клинику репродукции человека «АльтраВита» по причине отсутствия беременности в течение двух лет при ведении регулярной половой жизни с целью зачатия ребенка. Предварительный клинический диагноз: вторичное бесплодие, обусловленное трубно-перитонеальным фактором и эндометриозом. Из анамнеза известно о наличии множественной миомы матки, спаечного процесса в малом тазу, аденомиоза, сниженного овариального резерва. В браке с 37 лет (брак 1-й). В анамнезе две беременности (вне брака), обе без родоразрешения (в возрасте 27 лет внематочная трубная беременность слева, с последующей лапаротомией и тубэктомией слева; в 29 лет – фармакологический аборт на сроке 6–7 недель, без особенностей).

В 38 лет в результате лапароскопического исследования диагностирован наружный генитальный эндометриоз III степени, эндометриоидная киста левого яичника, аденомиоз и спаечный процесс (III–IV степени) в малом тазу. В результате оперативного лечения были проведены удаление эндометриоидных кист яичника, разделение спаек, коагуляция очагов эндометриоза. При проведении гистероскопии было осуществлено раздельное диагностическое выскабливание.

Кариотип нормальный женский (46, XX). По результатам тестирования была выявлена генетическая предрасположенность к тромбофилии (по гену *PAI-1*).

Эндокринный статус: на момент обращения (39 лет) уровень АМГ в сыворотке крови составил 0,60 нг/мл, с прогрессивным снижением до 0,55 нг/мл – в 40 лет и 0,41 нг/мл – к 41 году. Патологий со стороны щитовидной железы не выявлено. Индекс массы тела – 27,0 кг/м^2. С целью снижения избыточной массы тела с 38 лет принимает «Глюкофаж» по 500 мг/сутки.

Возраст мужа Б. на момент обращения в клинику составлял 52 года. Детей нет. Вредные привычки и профессиональные вредности отсутствуют. Перенесенные заболевания и хронические соматические патологии отсутствуют. Анализы на половые инфекции отрицательные, мазок из уретры в норме. Эндокринный статус: ТТГ, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон общий, глобулин, связывающий половые гормоны – в пределах нормы. Отмечалась гиперпролактинемия (680,8 мМЕ/л). Согласно данным предварительной оценки спермы – астеноте-

ратозооспермия. Концентрация сперматозоидов в эякуляте – 71 млн/мл, 29% прогрессивно-подвижных форм и 1% морфологически-нормальных (по Крюгеру) сперматозоидов, MAR-тест – отрицательный, 6% сперматозоидов с фрагментацией ДНК (TUNEL). По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) выявлены признаки двустороннего гидроцеле. Кариотип нормальный мужской (46, XY).

Дифференциальный диагноз

Вторичное бесплодие сочетанное, обусловленное: трубно-перитонеальным фактором (N97.1), эндометриозом (N80), связанное с мужскими факторами (N97.4), хроническими воспалительными заболеваниями матки (N71.1), хроническим цервицитом (N72), полипом тела матки (N84.0), множественной миомой матки (D25).

Лечение

Данные программ ЭКО, не приведших к наступлению беременности (всего 13), и результаты соответствующих эмбриологических этапов представлены в таблице. Перед проведением первой и последующих программ ЭКО, до 14-й включительно, супружеской паре была назначена соответствующая прегравидарная подготовка.

Данные 14-й (успешной) программы ЭКО, завершившейся рождением ребенка

По результатам осмотра пациентки Б. в сентябре 2019 г. начали стимуляцию суперовуляции в коротком протоколе. В течение 4 дней с 10-го дня менструального цикла пациентка получала рекомбинантный ФСГ по 150 МЕ/сутки подкожно (суммарная доза гонадотропина составила 600 МЕ). При достижении размера фолликулов 14 мм был назначен антагонист гонадотропин рилизинг гормона (ГнРГ) 0,25 мг подкожно. На 13-й день менструального цикла при УЗИ в правом яичнике визуализировались 2 антральных фолликула размером 11,0 мм, в левом – 5 фолликулов: 3 – размером 20 мм, 1–19 мм и 1–13,5 мм. На вечер 13-го дня менструального цикла был назначен двойной триггер овуляции: агонист ГнРГ (0,2 мг) подкожно и гонадотропин хорионический (9000 МЕ) внутримышечно. В день введения триггера овуляции содержание гормонов в плазме крови пациентки Б. составило: ЛГ – 1,2 мМЕ/мл, эстрадиол – 3937,0 пмоль/л, прогестерон – 2,62 нмоль/л. Пункция фолликулов была проведена через 35 ч после введения триггера овуляции, т. е. наутро 15-го дня менструального цикла.

Трансвагинальная пункция яичников

Аспирацию фолликулов выполняли под внутривенным наркозом. При помощи иглы K-OPSD-1735 B-L (Cook) было пропунктировано 6 фолликулов, получено 5 ооцит-кумулюсных комплексов. Через 3 ч после проведения пункции, пациентка Б. в удовлетворительном состоянии была выписана из палаты дневного стационара клиники.

Подготовка спермы

Для оплодотворения использовался свежий образец спермы мужа пациентки Б. Подвижные сперматозоиды отбирали путем осаждения в двухступенчатом градиенте плотности в среде ALLGrad (LifeGlobal, Belgium), после чего дважды отмыли и осадили в среде Sperm Wash (VitroMed, Germany). Для оплодотворения использовали свободно флотирующие сперматозоиды.

Оплодотворение

Через 3 ч после трансвагинальной пункции 5 ооцит-кумулюсных комплексов были денудированы посредством мягкого пипетирования в растворе гиалуронидазы (Hylase Vitromed, Germany). Спустя 2 часа после денудации (5 ч после пункции) 5 зрелых ооцитов MII были оплодотворены методом IMSI. Иммобилизацию сперматозоидов проводили в растворе PVP (LifeGlobal, Belgium). Процедура IMSI выполнялась на инвертированном микроскопе Leitz Fluovert FU (Wild Leitz GmbH, Germany), оборудованном комплектом микроманипуляторов Narishige (Narishige, Tokyo, Japan). Спустя 1 ч после процедуры IMSI оплодотворенные яйцеклетки подвергли дополнительной химической активации к развитию Ca-ионофором A23187 (20 μg\ml) в течение 2 мин.

Культивирование эмбрионов

Культивирование осуществляли в CO_2-инкубаторе при 36,8°C в увлажненной атмосфере с 6,0% CO_2 и 20% O_2. С 0-го по 4-й день развития эмбрионы культивировали на фидерном слое, состоящем из эпителиальных клеток эндоцервикса человека в 4-луночном планшете (Nunclon Delta Treated 4-Well IVF Dish, Thermo Scientific, Denmark) в 200 мкл каплях среды Onestep Vitromed (Germany) с добавлением 5 мг/мл белка (LifeGlobal Protein Supplement, Belgium) под слоем парафинового масла (Light Paraffin Oil, Vitromed, Germany). Эмбрионы перемещали в новую каплю на клеточный монослой со свежей средой через каждые 36 часов. Вечером 4-го дня развития эмбрионы рассаживали в индивидуальные 25 мкл капли среды Onestep Vitromed (Germany) с добавлением 5 мг/мл белка (LifeGlobal Protein Supplement, Belgium), покрытые слоем парафинового масла (Light Paraffin Oil, Vitromed, Germany). Оценку развития эмбрионов проводили на 1, 3 и 5-й дни развития.

Оценка качества эмбрионов

Через 17 ч после процедуры IMSI, производилась оценка оплодотворения. В цитоплазме двух из 5 зигот визуализировалось по два пронуклеуса, а в перивителлиновом пространстве наблюдались выделившиеся вторые полярные тельца. В 3 из 5 клеток – пронуклеусов и вторых полярных телец не наблюдалось. На 3-й день развития два эмбриона с нормальным оплодотворением были оценены как 7a и 9a. На 5-е сутки развития эмбрионы были оценены как морула, качества b и бластоциста, качества 4AA (по Gardner D.K., 2000) [5].

Перенос эмбрионов (ПЭ)

Перенос двух эмбрионов в полость матки был осуществлен на 5-й день после оплодотворения

Таблица. Данные программ ЭКО и эмбриологических этапов пациентки Б.

№ п.п. программы ЭКО	Дата пункции яичников / крио-ПЭ	Возраст пациентки, лет	Возраст мужа	Схема стимуляции	Пропунк-тировано фолликулов, шт	Получено ооцитов, шт	Из них Зрелых (MII), шт	Показатели спермограммы мужа	Оплодотворено ооцитов, шт	Метод оплодотворения / активация	Результат оплодотворения	Развитие эмбрионов	ПЭ/криокон-сервация эмбрионов	Исход программы
1.	19.11.2016	39	52	короткий	6	6	6	Нативная; 102 млн/мл; 8а, 34в; 1%n	6	ICSI	5- 0 pn, 1- 3pn	0	0	0
2.	04.03.2017	39	52	минимальная	3	3	3	Нативная; 58 млн/мл; 8а, 39в; 2%n	3	IMSI + Ca_2 ионофор	1- 2 pn, 2- deg	mor b на 5-й день, 2BB на 6-й день	консервация (2BB) на 6-й день	
3.	01.04.2017	39	52	минимальная	3	3	1	Нативная; 56 млн/мл; 12а, 47в; 4%n	1	IMSI + Ca_2 ионофор	1- 2 pn	stop на 2-й день (2b ueb)	0	0
	крио-ПЭ 01.05.2017	39											крио-ПЭ (2BB) от прогр. 04.03.17	нет беременности
4.	27.04.2017	39	52	минимальная	4	2	2	Нативная; 83 млн/мл; 15а, 53в; 4%n	2	IMSI	2- deg	0	0	0
5.	05.06.2017	39	52	ЕЦ	2	2	2	Нативная; 83 млн/мл; 15а, 53в; 4%n	2	IMSI + Ca_2 ионофор	2- 2pn	9b con, cod b на 5-й день; 2 st на 6-й день	0	0
6.	14.07.2017	39	52	ЕЦ	2	2	2	Нативная; 23 млн/мл; 7а, 29в; 1%n	2	IMSI + Ca_2 ионофор	1- 2 pn, 1- 0 pn	cod b на 6-й день, затем st	0	0
7.	06.09.2017	40	52	ЕЦ	1	1	1	Нативная; 48 млн/мл; 5а, 25в; 2%n	1	IMSI + Ca_2 ионофор	1- 2 pn	2BB на 5-й день	ПЭ (2BB)	нет беременности
8.	02.02.2018	40	53	короткий	6	3	3	Нативная; 37 млн/мл; 7а, 39в; 1%n	3	IMSI/ PICSI	2- 2pn, 1- 3pn	8а, 5b на 3-й день	ПЭ (8а, 5b) на 3-й день	нет беременности
9.	29.05.2018	40	53	минимальная	3	2	2	Нативная; 44 млн/мл; 7а, 39в; 1%n		IMSI + Ca_2 ионофор	2- 2pn	3BB на 5-й день, 4BB на 6-й день	Криоконсервация (3BB на 5-й день, 4BB на 6-й день)	
10.	19.07.2018	40	53	минимальная	5	4	2	Нативная; 46 млн/мл; 12а, 51в; ед. %n	2	IMSI + Ca_2 ионофор	1- 2 pn, 1- 1 pn	stop на 3-й день (4b)	0	0
11.	15.12.2018	41	54	короткий	6	6	4	Нативная; 42 млн/мл; 8а, 44в; 0,5 %n	4	ICSI + Ca_2 ионофор	2- 2 pn, 2- deg	6а, 3b на 3-й день	ПЭ (6а, 3b) на 3-й день	нет беременности
	крио-ПЭ 18.03.2019	41											крио-ПЭ (3BB, 4BB) от прогр. 29.05.18	нет беременности
12.	11.04.2019	41	54	ЭКО с ДО				Нативная; 90 млн/мл; 10а, 30в; 3 %n	8	IMSI	8- 2 pn	1- 4BB на 5-й день	ПЭ от ДО (mor a, cmor b) на 5-й день; крио.(4BB) на 5-й день	нет беременности
13.	04.07.2019	41	54	короткий, ЭКО + ЭКО с ДО	2	2	2	Нативная; 54 млн/мл; 5а, 34в; 1 %n	2 + 5ДО	IMSI + Ca_2 ионофор	2- deg + 5- 2 pn от ДО	0 + (4BA, cmor a, cod a) от ДО	ПЭ от ДО (cod a, cmor a) на 5-й день; крио. (4BA) на 5-й день	нет беременности
14.	28.09.2019	42	55	короткий	6	5	5	Нативная; 88 млн/мл; 9а, 49в; 1 %n	5	IMSI + Ca_2 ионофор	2- 2 pn, 3- 0 pn	4AA, mor b на 5-й день	ПЭ (4AA, mor b) на 5-й день	клинич. берем., число плодов – 1. Роды

(21-й день менструального цикла). На момент переноса, эмбрионы оценивались как морула, качества b и бластоциста, качества 4АА. ПЭ осуществляли с использованием катетера Labotect Embryo Transfer Catheter Set (Germany) под абдоминальным контролем УЗИ. Эмбрионы в минимальном объеме (≈ 10 мкл) культуральной среды Onestep Vitromed (Germany) с добавлением 7,5 мг/мл белка (LifeGlobal Protein Supplement, Belgium) были инжектированы в полость матки. Толщина эндометрия на момент ПЭ составила 10 мм. ПЭ прошел без особенностей.

Подготовка эндометрия и оценка наступления беременности

После ПЭ в течение 15 дней были назначены: микронизированный прогестерон 600 мг/сутки, вагинально; фолиевая кислота 800 мкг/день, *per os*. На 14, 16 и 20-й день после ПЭ был назначен анализ крови на содержание β-хорионического гонадотропина. На 23-й и 33-й день после ПЭ – УЗИ органов малого таза, была диагностирована клиническая беременность (5–6 недель). В полости матки визуализировалось одно плодное яйцо, размером 16 мм. На 33-й день после ПЭ в полости матки визуализировалось 1 плодное яйцо, размером 39×26,7 мм, с 1 живым эмбрионом. Беременность протекала без особенностей. На 39-й неделе гестации пациентка самостоятельно родила здоровую девочку весом 3190 г.

Учитывая анамнез пациентки (сниженный овариальный резерв) и опыт неудачных попыток ЭКО (повторяющиеся неудачи в оплодотворении и развитии эмбрионов), коллегиально было принято решение об экстенсивном накоплении эмбрионов пригодных для ПЭ или криоконсервации. Для этого в естественном цикле (ЕЦ) или в ЕЦ с минимальной стимуляцией получали ооциты пациентки с последующим их оплодотворением. В зависимости от развития эмбрионов проводился либо «свежий» ПЭ, либо криоконсервация и перенос размороженных эмбрионов. Для повышения шансов на получение беременности может быть реализовано две стратегии, касательно стадии развития и числа переносимых эмбрионов: перенос нескольких эмбрионов на стадии дробления; перенос 1–2 бластоцист в «свежем» или криоцикле. В случае с пациенткой Б., в программах с использованием собственных яйцеклеток, были применены обе стратегии. В программах № 2, 7, 9 была реализована стратегия ПЭ на стадии бластоцисты в цикле стимуляции (№7) или криоцикле (№ 2, 9). ПЭ 3-го дня развития на стадии дробления был предпринят в программе № 8 и 11. Однако в программах с 1-й по 13-ю, при использовании как собственных яйцеклеток, так и ооцитов донора (ДО), получить беременность не удалось. В 14-й (успешной) программе, на 5-й день развития был осуществлен перенос 2 эмбрионов, бластоцисты 4АА и морулы качества b (таблица).

Надо отметить, что в связи со сложностью получения эмбрионов хорошего качества, пригодных для ПЭ, коллегиально, было принято решение об отказе от преимплантационного генетического тестирования. После наступления беременности, на 9-й неделе гестации был проведен неинвазивный пренатальный ДНК тест, по результатам которого было получено заключение: вероятность специфических аномалий хромосом плода – низкая, пол плода – женский.

В результате, выбранная стратегия ведения бесплодной пары, оказалась успешной и привела к рождению здорового ребенка.

Обсуждение

Основной целью ВРТ является рождение здорового ребенка. Однако полученный результат будет зависеть от множества различных независимых факторов [6]. При выборе стратегии терапии врач-репродуктолог вынужден учитывать множество индивидуальных особенностей пациентки, маркеры ее овариального резерва, историю болезни и неудачных попыток ЭКО (при наличии), а также прогнозировать ответ на овариальную стимуляцию [7].

Количество ооцитов, получаемых после стимуляции суперовуляции, признано одним из самых значимых факторов, влияющих на эффективность ВРТ. Большинство специалистов считают оптимальным получение 10–15 ооцитов [8]. Однако значительная часть пациенток, проходящих лечение бесплодия методами ЭКО, имеет либо бедный (<4 ооцитов), либо субоптимальный (4–9 ооцитов) ответ яичников на стимуляцию [7, 8]. Как следствие, число эмбрионов, пригодных для переноса или криоконсервации, может значительно сократиться, поставив под угрозу успех всей программы [7]. Также, кумулятивные финансовые затраты на проведение успешного цикла ЭКО, выше у пациенток со сниженным или субоптимальным ответом, чем у женщин с нормальным овариальным ответом. Совокупно эти факторы приводят к эмоциональному, физическому и финансовому истощению для пары, в особенности, когда требуется многократное проведение циклов ЭКО.

У большинства женщин со сниженным овариальным резервом, вне зависимости от их возраста, велика вероятность отмены ПЭ в связи с отсутствием эмбрионов надлежащего качества для переноса [9]. Поэтому при ведении таких «сложных» пациенток целесообразно использование индивидуальных стратегий для увеличения результативности циклов ЭКО [7]. При этом стратегии, направленные на достижение беременности, могут затрагивать не только сферу непосредственно стимуляции суперовуляции, но также касаться и остальных этапов ВРТ и здоровья супружеской пары в целом. Диагностические мероприятия, направленные на выявление хронических заболеваний репродуктивного тракта и экстрагенитальной сферы, а также комплекс мер по их лечению; корректировка гормонального статуса как мужчины, так и женщины; терапия по увеличению мужской фертильности; способ оплодотворения и дополнительная активация к развитию эмбриона; система культивирования эмбрионов, направленная на минимизацию влияния стресс-факторов на развитие эмбриона –

совокупность данных мероприятий позволяет значительно увеличить вероятность получения беременности и рождения ребенка.

Снижение фертильности женщины при старении обусловлено, как прогрессивным уменьшением числа первичных фолликулов в яичниках, так и усугубляющимися дисфункциональными состояниями ооплазмы и увеличением числа хромосомных аномалий в ооцитах [10]. Предимплантационное генетическое тестирование с использованием сравнительной геномной гибридизации и высокопроизводительного секвенирования NGS показывают, что показатели эуплоидии эмбрионов у женщин моложе 35 лет заметно выше, чем у более возрастных пациенток [11]. Эуплоидность эмбрионов является одним из ведущих факторов, объясняющих различия в показателях успешности ЭКО у молодых и возрастных женщин [12].

Вероятность получения у пациенток после ЭКО, по крайней мере, одной эуплоидной бластоцисты для ПЭ, возрастает с увеличением общего числа полученных бластоцист, вне зависимости от возраста женщины [11]. Поэтому в случае с подобными «сложными» парами, стратегия получения беременности методами ЭКО, может заключаться в экстенсивном наборе «из цикла в цикл» ооцитов, их оплодотворении и получении максимально возможного количества эмбрионов для переноса. На получение необходимого количества эмбрионов, пригодных для переноса, может влиять не только количество и качество ооцитов, но и фертильные свойства спермы, так как от способности сперматозоидов к снятию у ооцитов блока MII и последующей активации к развитию будет зависеть доля зигот с нормальным оплодотворением (наличие 2 пронуклеусов) и развитие эмбрионов до предимплантационных стадий. С целью повышения оплодотворяемости, особенно в случаях с повторными неудачами при оплодотворении, после процедуры ICSI/ IMSI, ряд авторов рекомендует проведение вспомогательной активации яйцеклеток Ca-ионофором A 23187 [13]. В 10 из 14 программ ЭКО пациентки Б. была использована процедура активации. В последней удачной программе, закончившейся беременностью и родами, также были использованы IMSI и активация Ca-ионофором.

На эффективность эмбриологического этапа, а именно, на получение эмбрионов хорошего качества пригодных для ПЭ или криоконсервации, большое влияние оказывает, непосредственно, система культивирования *in vitro*. В ряде работ было показано, что использование системы сокультивирования эмбрионов с соматическими клетками позволяет улучшить качество самих эмбрионов и приводит к увеличению доли беременностей [14–16]. Было отмечено, что при сокультивировании эмбрионов на фидерном слое клеток (клетки Vero) происходит более ранее экспандирование бластоцист, синтез эмбрионом хорионического гонадотропина и хетчинг [14–16]. Крупнейшие исследования в области ЭКО человека показали положительное влияние сокультивирования на клинические исходы программ ВРТ при использовании аутологичных клеток матки [15, 16], клеток эндометрия [14] и клеток Vero. Положительное влияние сокультивирования становится еще более заметным в случае проведения программ у бесплодных пар с повторяющимися неудачными попытками ЭКО. Также была обнаружена существенная разница по показателям жизнеспособности после криоконсервации и оттаивания между бластоцистами, полученными при сокультивировании и бластоцистами, полученными в обычном протоколе культивирования [17, 18].

В исследованиях, касающихся сокультивирования эмбрионов, было продемонстрировано, что при переносе таких бластоцист, соотношение полов детей при рождении не изменено (1 014 мальчиков/945 девочек: 51,7%), а вес при рождении – не увеличен [19, 20]. Неоднократно сообщалось, что при переносе эмбрионов человека 5–6-го дня развития, культивировавшихся *in vitro*, наблюдается увеличение частоты формирования монозиготных двоен. Однако, впоследствии, было выявлено, что возникновение данного феномена, как правило, связано с само́й средой для культивирования, которая не обладает достаточными антиоксидантными свойствами, способными предотвратить апоптоз [21, 22]. При использовании системы сокультивирования, число монозиготных двоен не увеличивается. Клетки фидерного слоя выделяют в среду культивирования серосодержащие антиоксиданты, такие как гипотаурин, являющийся естественным акцептором свободных радикалов в среде, где развиваются эмбрионы [23, 24].

При сокультивировании эмбрионов на фидерном слое значительно повышается доля образования бластоцист с использованием донорских ооцитов (70,5% против 56,4%, $p<0,0001$) [25]. При использовании фидерного слоя из клеток Vero у пациентов с повторными неудачными имплантациями в анамнезе удалось получить клиническую беременность в 39,3% случаев в программах с переносом одной селективной бластоцисты [26]. В метаанализе [27] было показано наличие статистически значимого положительного влияния сокультивирования эмбрионов на частоту имплантации, клинической и прогрессирующей беременности.

Заключение

Индивидуальный подход в выборе методических решений (со стороны эмбриолога) и терапии (со стороны врача-репродуктолога и андролога) для конкретной бесплодной пары, позволяет получать беременность и роды у возрастных пар с многократными повторяющимися неудачными попытками ЭКО.

Согласие пациентов

От пациентки Б. и ее мужа получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Акушерство и гинекология».

Литература/References

1. Российская ассоциация репродукции человека. Регистр ВРТ, отчет за 2018. [Russian Association for Human Reproduction. ART Register, Report

2018 (in Russian)]. Available at: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2018.pdf

2. *Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С.* Факторы, определяющие овариальный резерв. Акушерство и женское бесплодие. 2009; 2: 65-9. [Boyarsky K.Yu., Gaidukov S.N., Chinchaladze A.S. Factors which can predict ovarian reserve. Akusherstvo i Zhenskoe besplodie/Obstetrics and Female Infertility. 2009; 2: 65-9. (in Russian)].
3. *Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г.* Бесплодие и возраст. М.: МЕДпресс-информ; 2014: 7-22. [Nazarenko T.A., Mishieva N.G. Infertility and age. M.: MEDpress-inform. 2014. S. 7-22. (in Russian)].
4. *Esteves S.C., Carvalho J.F., Martinhago C.D., Melo A.A., Bento F.C., Humaidan P.* et al. Estimation of age-dependent decrease in blastocyst euploidy by next generation sequencing: development of a novel prediction model. Panminerva Med. 2019; 61(1): 3-10. https://dx.doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03507-3.
5. *Gardner D.K., Lane M., Stevens J., Schlenker T., Schoolcraft W.B.* Blastocyst score affects implantation and pragnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. Fertil. Steril. 2000; 73(6): 1155-8. https://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00518-5.
6. *Malchau S.S., Henningsen A.A., Loft A., Rasmussen S., Forman J., Nyboe Andersen A.* et al. The long-term prognosis for live birth in couples initiating fertility treatments. Hum. Reprod. 2017; 32(7): 1439-49. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex096.
7. *Haahr T., Esteves S.C., Humaidan P.* Poor definition of poor-ovarian response results in misleading clinical recommendations. Hum. Reprod. 2018; 33(5): 979-80. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey059.
8. *Sunkara S.K., Rittenberg V., Raine-Fenning N., Bhattacharya S., Zamora J., Coomarasamy A.* Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. Hum. Reprod. 2011; 26(7): 1768-74. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der106.
9. *Klinkert E.R., Broekmans F.J., Looman C.W., Te Velde E.R.* A poor response in the first in vitro fertilization cycle is not necessarily related to a poor prognosis in subsequent cycles. Fertil. Steril. 2004; 81(5): 1247-53. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.030.
10. *Wallace W.H., Kelsey T.W.* Human ovarian reserve from conception to the menopause. PLoS One. 2010; 5(1): e8772. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0008772.
11. *Ata B., Kaplan B., Danzer H., Glassner M., Opsahl M., Tan S.L.* et al. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. Reprod. Biomed. Online. 2012; 24(6): 614-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.02.009.
12. *Franasiak J.M., Forman E.J., Hong K.H., Werner M.D., Upham K.M., Treff N.R.* et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertil. Steril. 2014;101(3): 656-63. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.004.
13. *Borges E., de Almeida Ferreira Braga., de Sousa Bonetti., Iaconelli A., Franco J.G.* Artificial oocyte activation with calcium ionophore A23187 in intracytoplasmic sperm injection cycles using surgically retrieved spermatozoa. Fertil. Steril. 2009; 92(1): 131-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.046.
14. *Barmat L.I., Liu H.C., Spandorfer S.D., Kowalik A., Mele C., Xu K.* et al. Autologous endometrial co-culture in patients with repeated failures of implantation after in vitro fertilization-embryo transfer. J. Assist. Reprod. Genet. 1999; 16(3): 121-7. https://dx.doi.org/10.1023/a:1022575630105.
15. *Mercader A., Garcia-Velasco J.A., Escudero E., Remohí J., Pellicer A., Simón C.* Clinical experience and perinatal outcome of blastocyst transfer after coculture of human embryos with human endometrial epithelial cells: a 5-year follow-up study. Fertil. Steril. 2003; 80(5): 1162-8. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)01178-6.
16. *Dominguez F., Gadea B., Mercader A., Esteban F.J., Pellicer A., Simón C.* Embryologic outcome and secretome profile of implanted blastocysts obtained after coculture in human endometrial epithelial cells versus the sequential system. Fertil. Steril. 2010; 93(3): 774-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.10.019.
17. *Ménézo Y.* Cryopreservation of IVF embryos: which stage? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod .Biol. 2004; 113(Suppl. 1): S28-32. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2003.11.007.
18. *Ménézo Y.J.R.* Blastocyst freezing. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004; 115(Suppl. 1): S12-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.01.007.
19. *Ménézo Y.J., Chouteau J., Torelló J., Girard A., Veiga A.* Birth weight and sex ratio after transfer at the blastocyst stage in humans. Fertil. Steril. 1999; 72(2): 221-4. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00256-3.
20. *Ménézo Y., Veiga A., Pouly J.L.* Assisted reproductive technology (ART) in humans: facts and uncertainties. Theriogenology. 2000; 53(2): 599-610. https://dx.doi.org/10.1016/s0093-691x(99)00260-5.
21. *Ménézo Y., Sakkas D.* Monozygotic twinning: is it related to apoptosis in the embryo? Hum. Reprod. 2002; 17(1): 247-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.1.247.
22. *Cassuto G., Chavrier M., Menezo Y.* Culture conditions and not prolonged culture time are responsible for monozygotic twinning in human in vitro fertilization. Fertil. Steril. 2003; 80(2): 462-3. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00599-5.
23. *Guérin P., Ménézo Y.* Hypotaurine and taurine in gamete and embryo environments: de novo synthesis via the cysteine sulfinic acid pathway in oviduct cells. Zygote. 1995; 3(4): 333-43. https://dx.doi.org/10.1017/s0967199400002768.
24. *Guérin P., El Mouatassim S., Ménézo Y.* Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. Hum. Reprod. Update 2001; 7(2): 175-89. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/7.2.175.
25. *Janny L., Ménézo Y.J.* Maternal age effect on early human embryonic development and blastocyst formation. Mol. Reprod. Dev. 1996; 45(1): 31-7. https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-2795(199609)45:1<31::AID-MRD4>3.0.CO;2-T.
26. *Ménézo Y.J., Sakkas D., Janny L.* Co-culture of human embryo: factor affecting human blastocyst formation in vitro. Microsc. Res. Tech. 1995; 32(1): 50-6. https://dx.doi.org/10.1002/jemt.1070320105.
27. *Kattal N., Cohen J., Barmat L.I.* Role of coculture in human in vitro fertilization: a meta-analysis. Fertil. Steril. 2008; 90(4): 1069-76. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1349.

Поступила 07.12.2020
Принята в печать 15.06.2021
Received 07.12.2020
Accepted 15.06.2021

Сведения об авторах:

Кириенко Константин Владимирович, к.б.н., ведущий эмбриолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита», ООО «ЭКО ЦЕНТР». Тел.: +7(967)167-79-23. E-mail: kkiriyenko@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8713-6231; eLibrary SPIN: 3719-8680. 117186, Россия, Москва, ул. Нагорная, д. 4А.

Осина Екатерина Александровна, к.м.н., врач репродуктолог, акушер-гинеколог, Клиника репродукции человека «АльтраВита», ООО «ЭКО ЦЕНТР». Тел.: +7(903)686-75-24. E-mail: ossina@mail.ru. 117186, Россия, Москва, ул. Нагорная, д. 4А.

Апрышко Валентина Петровна, к.б.н., заведующий отделом эмбриологии, Клиника репродукции человека «АльтраВита», ООО «ЭКО ЦЕНТР». Тел.: +7(910)409-28-13. E-mail: supermycolog@mail.ru. 117186, Россия, Москва, ул. Нагорная, д. 4А.

Волошаненко Владимир Витальевич, эмбриолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита», ООО «ЭКО ЦЕНТР». Тел.: +7(985)078-05-53. E-mail: veston.campbel@yandex.ru. 117186, Россия, Москва, ул. Нагорная, д. 4А.

Яковенко Сергей Александрович, к. ф.-м. н., генеральный директор, Клиника репродукции человека «АльтраВита», ООО «ЭКО ЦЕНТР»; научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», физический факультет. Тел.: +7(903)790-90-18. E-mail: altravita@mail.ru. 117186, Россия, Москва, ул. Нагорная, д. 4А; 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1/12.

Authors' information:
Konstantin V. Kirienko, PhD, Leading Embryologist, Altravita IVF clinic. Tel.: +7(967)167-79-23. E-mail: kkiriyenko@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8713-6231; eLibrary SPIN: 3719-8680. 4A, Nagornaya str., 117186, Moscow, Russia.
Ekaterina A. Osina, MD, PhD, reproductologist, obstetrician-gynecologist, Altravita IVF clinic. Tel.: +7(903)686-75-24. E-mail: ossina@mail.ru. 4A, Nagornaya str., 117186, Moscow, Russia.
Valentina P. Apryshko, PhD, Head of Embryology Department, Altravita IVF clinic. Tel.: +7(910)409-28-13. E-mail: supermycolog@mail.ru. 4A, Nagornaya str., 117186, Moscow, Russia.
Vladimir V. Voloshanenko, embryologist, Altravita IVF clinic. Tel.: +7(985)078-05-53. E-mail: veston.campbel@yandex.ru. 4A, Nagornaya str., 117186, Moscow, Russia.
Sergey A. Yakovenko, PhD, G.M., Altravita IVF clinic; researcher, M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics, Biophisics Department. Tel.: +7(903)790-90-18. E-mail: altravita@mail.ru. 4A, Nagornaya str., 117186, Moscow, Russia; 1/2 Leninskie gory, 119991, Moscow, Russia.

©Коллектив авторов, 2021

Е.В. КУЛАКОВА, Ю.С. ДРАПКИНА, К.У. АЛИЕВА, Н.В. ЗАРЕЦКАЯ,
А.Н. ЕКИМОВ, Н.П. МАКАРОВА, А.П. СЫСОЕВА, Е.А. КАЛИНИНА

РОЖДЕНИЕ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА МОЗАИЧНОГО ЭМБРИОНА В ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. *Низкая эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток старшего репродуктивного возраста связана с ограниченным пулом качественных ооцитов и с высоким риском развития анеуплоидных эмбрионов. Структура хромосомных нарушений у эмбрионов по результатам преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) различается на 3-и и 5-е сутки после оплодотворения, что может быть связано с высокой степенью мозаицизма эмбриона на 3-и сутки развития и способностью эмбриона компенсировать эти нарушения к 5-м суткам.*

Описание. *В отделение обратилась пациентка 49 лет с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 5 лет с неоднократными неудачными попытками ВРТ в анамнезе. Пациентке была проведена программа ЭКО/ИКСИ и ПГТ-А с последующим переносом в полость матки мозаичного эмбриона. У пациентки наступила физиологически протекающая беременность, закончившаяся преждевременными оперативными родами. На момент написания публикации ребенок соматически здоров, развивается соответственно возрасту.*

Заключение. *Мозаичные эмбрионы могут быть единственными доступными эмбрионами для переноса в полость матки в программах ВРТ. Несмотря на то, что клиническое значение мозаицизма пока что остается не установленным, известно, что мозаичные эмбрионы с высокой долей эуплоидных клеток могут приводить к рождению здорового ребенка. Анализ литературных источников указывает на то, что исходы программ ВРТ при переносе мозаичного эмбриона зависят от степени мозаицизма и типа анеуплоидии. Мозаицизм может иметь физиологический характер и необходимо очень взвешенно относиться к анализу результатов ПГТ-А.*

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, преимплантационное генетическое тестирование, мозаицизм, мозаичный эмбрион, анеуплоидии, имплантация эмбриона, старший репродуктивный возраст, донорские ооциты, ПГТ*

Вклад авторов. Кулакова Е.В.: редактирование рукописи статьи; Драпкина Ю.С.: сбор и анализ литературных данных, написание статьи; Алиева К.У.: проведение программы ВРТ у супружеской пары; Зарецкая Н.В.: медико-генетическое консультирование пациентов в программе ВРТ; Екимов А.Н.: проведение преимплантационного генетического тестирования методом высокопроизводительного секвенирования (NGS); Сысоева А.П.: культивирование эмбрионов, проведение биопсии трофэктодермы эмбриона, криоконсервация эмбриона; Макарова Н.П., Калинина Е.А.: редактирование и утверждение публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Для цитирования: Кулакова Е.В., Драпкина Ю.С., Алиева К.У., Зарецкая Н.В., Екимов А.Н., Макарова Н.П., Сысоева А.П., Калинина Е.А. Рождение здорового ребенка после переноса мозаичного эмбриона в программе экстракорпорального оплодотворения (клинические и этические аспекты). Акушерство и гинекология. 2021; 7: 210-214
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.210-214

©A group of authors, 2021

E.V. KULAKOVA, YU.S. DRAPKINA, K.U. ALIEVA, N.V. ZARETSKAYA,
A.N. EKIMOV, N.P. MAKAROVA, A.P. SYSOEVA, E.A. KALININA

THE BIRTH OF A HEALTHY BABY AFTER TRANSFER OF A MOSAIC EMBRYO IN THE *IN VITRO* FERTILIZATION PROGRAM: CLINICAL AND ETHICAL ASPECTS

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Background. *The low effectiveness of assisted reproductive technology (ART) programs in older reproductive-aged patients is associated with a finite pool of high-quality oocytes and with a high risk for aneuploid embryos. According to the results of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), the pattern of embryonic*

chromosomal disorders differs on days 3 and 5 after fertilization, which may be due to a high degree of mosaicism in the embryo on day 3 of development and to its ability to compensate for these disorders by day 5.
Case report. *A 49-year-old patient came to the unit with a 5-year history of infertility with repeated failed ART attempts. The patient underwent an IVF/ICSI and PGT-A program with subsequent transfer of a mosaic embryo into the uterine cavity. She had a physiological pregnancy that ended in premature operative delivery. At the time of writing this paper, the baby is somatically healthy, developing according to age.*
Conclusion. *Mosaic embryos may be the only available ones to be transferred to the uterine cavity in ART programs. Despite the fact that the clinical significance of mosaicism remains to be unestablished, it is known that mosaic embryos with a high proportion of euploid cells can lead to the birth of a healthy baby. The analysis of literature sources indicates that the outcomes of ART programs during the transfer of a mosaic embryo depend on the degree of mosaicism and the type of aneuploidy. Mosaicism can be physiological in nature and it is necessary to be very balanced in the analysis of PGT-A results.*

Keywords: *assisted reproductive technologies, ART, preimplantation genetic testing, mosaicism, mosaic embryo, aneuploidies, embryo implantation, older reproductive age, donor oocytes, PGT.*

Authors' contributions. Kulakova E.V.: editing the manuscript of the article; Drapkina Yu.S.: literary data collection and analysis; writing the article; Alieva K.U.: implementation of the ART program in a married couple; Zaretskaya N.V.: medical genetic counseling for patients in the ART program; Ekimov A.N.: preimplantation genetic testing for aneuploidy by high-throughput next-generation sequencing (NGS); Sysoeva A.P.: embryo culture; embryo trophectoderm biopsy; embryo cryopreservation; Makarova N.P., Kalinina E.A.: publication editing and approval.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Financing. The investigation has been conducted without attracting additional funding from third parties.

For citation: Kulakova E.V., Drapkina Yu.S., Alieva K.U., Zaretskaya N.V., Ekimov A.N., Makarova N.P., Sysoeva A.P., Kalinina E.A. The birth of a healthy baby after transfer of a mosaic embryo in the in vitro fertilization program: clinical and ethical aspects. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 210-214 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.210-214

Одна из основных причин нарушений имплантации и ранних репродуктивных потерь после программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) заключается в хромосомных аномалиях эмбриона [1]. В настоящее время общепринятым методом оценки хромосомного статуса эмбрионов является преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ). Большинство результатов биопсии трофэктодермы показывают эуплоидию или полную анеуплоидию для всех хромосом. Тем не менее, в некоторых случаях после проведения ПГТ-А (преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидию) встречаются мозаичные эмбрионы, для которых характерно наличие генетически различающихся клеток. Согласно данным Международного общества преимплантационной генетической диагностики (PGDIS) частота хромосомного мозаицизма в доимплантационных эмбрионах составляет 15–90% на 3-й день развития и 20–40% на 5–6-й день после оплодотворения [2]. В период преимплантационного развития эмбриона мозаицизм может сохраняться, но клиническое значение данного процесса остается до сих пор предметом дискуссий и обсуждений. Стоит отметить, что эмбрионы с невысокой долей мозаичных клеток приводят к рождению здорового ребенка [3].

Мозаицизм затрагивает, как весь эмбрион, так и отдельные его части: трофэктодерму, из которой образуется плацента, или внутреннюю клеточную массу (ВКМ), дающую начало эмбриону. Среди основных причин мозаицизма выделяют перераспределение хромосом в соматических клетках (митотический кроссинговер), соматические мутации на ранних этапах дробления эмбриона, сегрегацию хромосом при митозе и генотерапию. Согласно рекомендациям PGDIS от 2019 г. эуплоидным эмбрионом считается бластоциста с долей анеуплоидных клеток менее 20%, наличие 20–80% анеуплоидных клеток свидетельствует о мозаичном эмбрионе и для анеуплоидного эмбриона характерно более 80% анеуплоидных клеток. Количественные изменения хромосомного набора могут проявляться отсутствием одной хромосомы (моносомия), двух гомологичных хромосом (нуллисомия), а также наличием дополнительной хромосомы (трисомия) [4].

В программе ВРТ для переноса более предпочтительны эмбрионы с моносомией, чем с трисомией, даже учитывая, что такие эмбрионы могут быть не жизнеспособны (кроме 45, X). При переносе эмбриона с трисомией по одной хромосоме, необходимо учитывать степень мозаицизма и специфику самой хромосомы. Для переноса наиболее предпочтительная категория эмбрионов с трисомией по хромосомам 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 19, 20, 22, X, Y. Беременность, наступившая после переноса эмбрионов с трисомией по хромосомам 2, 7, 16, ассоциирована с повышенным риском задержки внутриутробного развития плода. В программе ЭКО наименее предпочтительными для переноса в полость матки являются эмбрионы с трисомией по хромосомам 13 (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) и 21 (синдром Дауна) [5].

В 2015 г. Greco E. et al. впервые сообщили о рождении здорового ребенка после переноса заведомо мозаичного эмбриона. Результаты последующих исследований показали, что перенос мозаичных эмбрионов приводит к снижению частоты имплантации и повышению риска самопроизвольного прерывания беременности по сравнению с переносом эуплоидных эмбрионов в программах ВРТ. Однако мозаичные эмбрионы могут быть единственными эмбрионами, доступными для переноса [6].

В настоящей работе описан клинический случай переноса мозаичного эмбриона, полученного с использованием донорских ооцитов, пациентке старшего репродуктивного возраста после медико-генетического консультирования. Результатом совместной работы акушеров-гинекологов, эмбриологов и генетиков стало рождение здорового ребенка у супружеской пары с длительным бесплодием и несколькими неудачными переносами эмбрионов в анамнезе.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 49 лет, в 2019 г. обратилась в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 5 лет регулярной половой жизни без контрацепции. Из анамнеза: менструации с 13 лет, цикл регулярный, по 5 дней через 26 дней, без особенностей. Половая жизнь с 17 лет, брак первый. В 2015 г. у пациентки выполнена лапароскопия, овариэктомия по поводу гнойного абсцесса левого яичника, в 2016 г. – диагностическая гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание (по данным гистологического исследования: хронический эндометрит, проходила курс физиотерапии). В анамнезе 3 самопроизвольные беременности и 1 беременность после криопереноса донорского эмбриона. В 1990 г. первая беременность закончилась рождением здорового мальчика, весом 3250 г, ростом 50 см (погиб во взрослом возрасте). В 1994 г. и 1996 г. была выполнена вакуум-аспирация полости матки для прерывания беременности на раннем сроке по желанию пациентки. В 2013 г. проведена 1-я программа ЭКО с переносом эмбриона, без эффекта. В 2016 г. криоконсервировано 3 эмбриона после программы ВРТ с использованием донорских ооцитов. В 2017 г. выполнен перенос эмбрионов, полученных из донорских ооцитов, в криопротоколе, без эффекта. В 2018 г. наступила клиническая беременность после переноса эмбриона в криопротоколе на фоне циклической гормональной терапии. На сроке 8–9 недель была диагностирована неразвивающаяся беременность, проведено выскабливание полости матки. При цитогенетическом анализе кариотипа абортуса был обнаружен несбалансированный женский кариотип, триплоидия 69, XXX. В 2019 г. в отделении супружеской паре в виду выраженного снижения овариального резерва проведена программа ЭКО/ИКСИ и ПГТ-А с использованием донорских ооцитов, криоконсервированных на базе НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. Оплодотворение донорских ооцитов выполнено криоконсервированной спермой супруга методом ИКСИ. Супруг К., 50 лет, соматически здоров, по данным спермограммы – тератозооспермия. После проведения оплодотворения методом ИКСИ ооциты были перенесены в культуральную среду CSCM. Спустя 14–16 часов в условиях эмбриологической лаборатории производилась оценка оплодотворения, которое считалось случившимся при наступлении стадии двух пронуклеусов. Все этапы культивирования проводили в мультигазовых инкубаторах COOK в индивидуальных каплях по 25 мкл. На 5-е сутки после оплодотворения была проведена процедура биопсии трофэктодермы для проведения ПГТ-А по показаниям на одном эмбрионе качества 5AB с последующей криоконсервацией биопсированного эмбриона.

По результатам ПГТ-А, выполненном по методике высокопроизводительного секвенирования (NGS), у эмбриона был установлен мозаичный кариотип по 20-й хромосоме seq(1-22)x2(XY)x1(mosaic(20)x2.35). Принимая во внимание анамнез женщины, возраст и наличие единственного эмбриона для переноса в полость матки после консультации с врачом-генетиком было решено выполнить перенос мозаичного эмбриона с последующей инвазивной пренатальной диагностикой на сроке 11–14 недель беременности.

На этапе подготовки пациентки к криопротоколу было проведено полное клинико-лабораторное обследование. Перенос размороженного эмбриона в полость матки осуществляли на фоне циклической гормональной терапии, назначенной с 6-го дня менструального цикла препаратом эстрадиола валерата в дозе 4 мг ежедневно. Поддержка лютеиновой фазы менструального цикла проводилась с 15-го дня цикла микронизированным прогестероном по 400 мг в сутки. На 21-й день менструального цикла выполнен перенос 1 эмбриона после ПГТ-А в полость матки, без технических трудностей. Поддержка посттрансферного периода осуществлялась микронизированным прогестероном по 600 мг в сутки. В результате проведенной программы переноса размороженного эмбриона наступила беременность. На 14-й день после переноса эмбриона уровень β-хорионического гонадотропина составил 818 мМЕ/мл. В первом триместре беременности от инвазивного пренатального скрининга супружеская пара отказалась. Беременность протекала физиологично. На 34-й неделе беременности родился живой здоровый мальчик весом 2560 г, ростом 48 см путем операции кесарева сечения. На момент написания публикации ребенок соматически здоров, развивается соответственно возрасту.

Обсуждение

Мозаицизм может служить предпосылкой к развитию клеточной нестабильности, но его способность к самокоррекции позволяет рассматривать мозаичные эмбрионы в качестве перспективных кандидатов для переноса в полость матки, особенно при наличии ограниченного числа бластоцист в программах ВРТ.

Результаты исследования Liu J. et al. показали, что около 70% аномальных бластоцист у женщин старше 40 лет имеют мозаичный набор клеток [7]. Учитывая, что пациентки старшего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом имеют ограниченный пул ооцитов, способных оплодотворяться и формировать нормальный эмбрион, решение вопроса о переносе мозаичного эмбриона представляется крайне актуальным.

Стоит отметить, что степень мозаицизма максимальна на 2–3-и сутки развития и уменьшается к 5–6-му дню после оплодотворения. Согласно рекомендациям МО-ПГД, если уровень мозаицизма при первой биопсии трофэктодермы эмбриона был низким (менее 50%), то при последующей биопсии и анализе ВКМ степень мозаицизма, как правило, снижается, при этом некоторые эмбрионы могут стать практически эуплоидными [8]. Уменьшение выраженности мозаицизма на стадии бластоцисты происходит в результате способности эмбрионов компенсировать эти ошибки, однако окончательных рекомендаций о переносе мозаичного эмбриона в программах ВРТ на сегодняшний день не существует. Bolton H. et al. сделал предположение о том, что мозаицизм может иметь физиологический характер [9] и необходимо очень взвешенно относиться к анализу результатов ПГТ-А.

Результаты нескольких крупных исследований показали, что мозаичные эмбрионы могут имплантироваться и приводить к рождению здоровых детей. В связи с этим перенос данной категории эмбрионов осуществляется при отсутствии альтернативных вариантов после предварительного медико-генетического консультирования [3]. Несмотря на то, что влияние мозаицизма на имплантацию и потенциал развития эмбриона до конца не изучено, в нескольких исследованиях было зарегистрировано снижение частоты живорождения у пациентов при переносе мозаичного эмбриона, по сравнению с эуплоидным эмбрионом. Было показано, что исход беременности при переносе мозаичного эмбриона зависит от степени мозаицизма и типа анеуплоидии. При наличии менее 50% анеуплоидных клеток по данным ПГТ-А у мозаичного эмбриона исходы программы ВРТ сопоставимы с аналогичными результатами при переносе эуплоидного эмбриона [10].

Заключение

Мозаичные эмбрионы могут быть единственными доступными эмбрионами для переноса в полость матки в программах ВРТ. Несмотря на то, что клиническое значение мозаицизма пока что остается не установленным, известно, что мозаичные эмбрионы с высокой долей эуплоидных клеток могут приводить к рождению здорового ребенка. Анализ литературных источников указывает на то, что исходы программ ВРТ при переносе мозаичного эмбриона зависят от степени мозаицизма и типа анеуплоидии. Мозаицизм может иметь физиологический характер и необходимо очень взвешенно относиться к анализу результатов ПГТ-А.

Литература/References

1. *Александрова Н.В., Шубина Е.С., Екимов А.Н., Кодылева Т.А., Мукосей И.С., Макарова Н.П., Кулакова Е.В., Левков Л.А., Барков И.Ю., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т.* Сравнение результатов преимплантационного генетического скрининга, проведенного методами CGH и NGS. Молекулярная биология. 2017; 51(2): 308-13. [Alexandrova N.V., Shubina E.S., Ekimov A.N., Kodyleva T.A., Mukosey I.S., Makarova N.P., Kulakova E.V., Levkov L.A., Barkov I.Yu., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Comparison of CGH and NGS preimplantation genetic screening results. Molecular biology. 2017; 51 (2): 308-13. (in Russian)].
2. *Munné S., Blazek J., Large M., Martinez-Ortiz P.A., Nisson H., Liu E.* et al. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. Fertil. Steril. 2017; 108(1): 62-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.002.
3. *Zore T., Kroener L.L., Wang C., Liu L., Buyalos R., Hubert G., Shamonki M.* Transfer of embryos with segmental mosaicism is associated with a significant reduction in live-birth rate. Fertil. Steril. 2019; 111(1): 69-76. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.057.
4. *McCoy R.C.* Mosaicism in preimplantation human embryos: when chromosomal abnormalities are the norm. Trends Genet. 2017; 33(7): 448-63. https://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2017.04.001.
5. *Fragouli E., Alfarawati S., Spath K., Babariya D., Tarozzi N., Borini A., Wells D.* Analysis of implantation and ongoing pregnancy rates following the transfer of mosaic diploid-aneuploid blastocysts. Hum. Genet. 2017; 136(7): 805-19. https://dx.doi.org/10.1007/s00439-017-1797-4.
6. *Greco E., Minasi M.G., Fiorentino F.* Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. N. Engl. J. Med. 2015; 373(21): 2089-90. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1500421.
7. *Liu J., Wang W., Sun X., Liu L., Jin H., Li M.* et al. DNA microarray revels that high proportions of human blastocysts from women of advanced maternal age are aneuploid and mosaic. Biol. Reprod. 2012; 87(6): 148. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.112.103192.
8. *Viotti M., Victor A., Griffin D., Tyndall J., Brake A.J., Lepkowsky L., Zouves C., Barnes F.* 88 mosaic embryo transfer in a single clinic: what we have learned. Fertil. Steril. 2018;110(4, Suppl.): e420.
9. *Bolton H., Graham S.J.L., Van der Aa N., Kumar P., Theunis K., Fernandez Gallardo E.* et al. Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific depletion of aneploid cells and normal developmental potential. Nat. Commun. 2016; 7: 11165. https://dx.doi.org/10.1038/ncomms11165.
10. *Cram D.S., Leigh D., Handyside A., Rechitsky L., Xu K., Harton G.* et al. PGDIS position statement on the transfer of mosaic embryos 2019. Reprod. Biomed. Online. 2019; 39(Suppl. 1): e1-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.06.012.

Поступила 10.12.2020
Принята в печать 22.04.2021
Received 10.12.2020
Accepted 22.04.2021

Сведения об авторах:
Кулакова Елена Владимировна, к.м.н, с.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: e_kulakova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: yu_drapkina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Алиева Камила Уллубиевна, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: kaya79@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Зарецкая Надежда Васильевна, к.м.н., заведующая по клинической работе отделения клинической генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: n_zaretskaya@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Екимов Алексей Николаевич, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетических методов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: a_ekimov@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сысоева Анастасия Павловна, эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: sysoeva.a.p@gmail.com. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Калинина Елена Анатольевна, д.м.н, профессор, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Elena V. Kulakova, Ph.D., Senior Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: e_kulakova@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Yulia S. Drapkina, Ph.D., Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: yu_drapkina@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-0545-1607. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Kamila U. Alieva, Ph.D., Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: kaya79@mail.ru. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Nadezhda V. Zaretskaya, Ph.D., Head of Clinical Work, Department of Clinical Genetics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: n_zaretskaya@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Alexey N. Ekimov, Clinical Geneticist at the Molecular Genetics Laboratory, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: a_ekimov@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Natalia P. Makarova, Dr. Biol. Sci., Senior Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4.
Anastasia P. Sysoeva, Embryologist at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: sysoeva.a.p@gmail.com. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Elena A. Kalinina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4

ЮБИЛЕЙ

ФИЛИППОВ ОЛЕГ СЕМЕНОВИЧ

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, действительный государственный советник Российской Федерации 3 класса, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Все студенческие годы работал сначала санитаром в клиниках медицинского института, потом – медбратом. После обучения в клинической ординатуре и аспирантуре Томского государственного медицинского института в 1995 г. защитил кандидатскую диссертацию. Работал ассистентом, доцентом. За вклад в развитие научно-образовательного комплекса Томской области О.С. Филиппову присвоено звание «Лауреат премии в сфере образования и науки». В 1999 г. защитил докторскую диссертацию. Стажировался в крупнейших госпиталях Европы и США: Мадрид (1991), Лиссабон (1992), Новый Орлеан (1997), Зальцбург (2000). Обучался на семинарах по акушерству, гинекологии и перинатологии в Корнельском (1998) и Колумбийском (2001) Университетах (США).

С 2000 г. имеет высшую квалификационную категорию по специальности «акушерство и гинекология». В сентябре 2000 г. был избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Красноярской медицинской академии. Под руководством О.С. Филиппова выполнены и защищены 1 докторская и 11 кандидатских диссертаций. Является одним из пионеров эндоскопической хирургии в гинекологии. Одним из первых в России освоил и внедрил в практику полный объем хирургических вмешательств при гинекологической патологии лапароскопическим доступом.

Автор более 350 печатных работ, в том числе – 5 монографий и 20 учебных пособий.

С 2006 по 2016 гг. – профессор кафедры акушерства и гинекологии института последипломного образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

С 2016 г. – профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

О.С. Филипповым разработано и внедрено в практику здравоохранения 8 изобретений, 4 рационализаторских предложения, являющихся новыми способами лечения нарушений репродуктивной функции у женщин. Результаты лечения были отражены в докладах в Токио (2006), Венеции (2006), Мюнхене (2007), Атланте (2010), Женеве (2013), где получили высокую оценку.

В мае 2006 г. О.С. Филиппов назначен на должность начальника отдела акушерско-гинекологической помощи Минздравсоцразвития России.

С 2008 г. – заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России.

Осуществляет координацию и руководство по совершенствованию службы охраны материнства и детства, подготовке кадров, развитию научных исследований, внедрению новых технологий, повышению доступности и качества медицинской помощи семье, женщинам и детям в современных условиях.

При его непосредственном участии разрабатываются клинические рекомендации (протоколы) и стандарты оказания медицинской помощи женщинам в период беременности и родов.

Под руководством О.С. Филиппова все клинические рекомендации (протоколы лечения) внедряются в практику службы родовспоможения на территории Российской Федерации.

О.С. Филипповым разработан, внедряется и мониторируется комплекс мер, направленных на снижение материнской смертности. Расширяется использование дистанционных форм оказания медицинской помощи и функционирование мобильных акушерских реанимационных бригад. Реализация указанных мероприятий позволила в течение только последних 10 лет снизить показатель материнской смертности в Российской Федерации на 59% (с 22,0 в 2009 г. до 9,0 на 100 тыс. родившихся живыми в 2019 г.).

Филиппов О.С. является координатором направления «Совершенствование антенатальной охраны плода», что позволяет не просто выявлять внутриутробно пороки развития у плода, но и своевременно решать вопрос о месте родоразрешения беременной с немедленной хирургической коррекцией порока у новорожденного и способствует снижению младенческой смертности и детской инвалидности. Только в 2019 г. в рамках алгоритма антенатальной охраны плода обследовано 1 092 314 беременных женщин. В результате выявлено 6 601 детей с внутриутробными пороками развития, которым после рождения была оказана необходимая медицинская помощь, что позволило снизить показатель младенческой смертности от врожденных пороков развития.

О.С. Филипповым подготовлены нормативные правовые акты и методическое письмо по проведению доабортного консультирования, которое широко используется в практической деятельности. Благодаря этому ежегодно более 40 000 женщин, обратившихся за направлением на аборт, отказываются от него в пользу рождения ребенка. Сохраняется стойкая тенденция к снижению числа абортов. По итогам 2019 г. общее число абортов в стране по сравнению с 2009 г. уменьшилось на 639 тыс. (45%) (с 1162 тыс. до 523 тыс. абортов соответственно). За эффективную работу, направленную на защиту неродившихся детей, Комитетом по вопросам семьи, материнства и детства Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации Филиппову О.С. объявлена благодарность (2011, 2019).

О.С. Филиппов является одним из авторов-разработчиков Порядка использования вспомогательных репродуктивных технологий в Российской Федерации (2012, 2020) и инициатором включения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для лечения бесплодия в Программу государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи, в результате чего в 2019 г. более 79,5 тыс. бесплодных супружеских пар имели возможность бесплатно, за счет средств ОМС, пройти курс лечения с использованием ЭКО, и число детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий составило почти 30 тыс. С 2019 г. ЭКО включено в федеральный проект «Финансовая поддержка семей при рождении детей» национального проекта «Демография».

При его непосредственном участии разработана программа «Создание и развитие перинатальных центров в Российской Федерации», в ходе реализации которой с 2008 г. построено и введено в эксплуатацию 57 перинатальных центров.

В 2015 г., за эффективную и существенную помощь в организации работы службы родовспоможения Губернатором Кемеровской области А. Тулеевым награжден медалью «За веру и добро». За значительный вклад в разработку комплекса мер, направленных на снижение материнской смертности в Республике Бурятии, 7 июня 2016 г. награжден медалью «За заслуги перед здравоохранением Республики Бурятия 2 степени».

Входит в состав Президиума Правления Российского общества акушеров-гинекологов.

Активно занимается педагогической работой. При его непосредственном участии разработан модуль учебной программы по освоению практических мануальных навыков врачами акушерами-гинекологами в обучающих симуляционных центрах. Ежегодно по указанной программе проходят повышение квалификации более 3 тыс. врачей акушеров-гинекологов.

О.С. Филиппов является членом редакционных коллегий журналов «Акушерство и гинекология», «Проблемы репродукции», «Российский вестник акушера-гинеколога», «Репродуктивное здоровье детей и подростков», «Вестник репродуктивного здоровья».

За активную плодотворную работу по реализации государственной политики в сфере социального развития и здравоохранения Филиппов О.С. награжден Почетными грамотами Минздравсоцразвития России (2007, 2012), Минздрава России (2015, 2016), Почетной грамотой Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (2011), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2018).

За вклад в укрепление Российской государственности и приумножению национальной славы России в 2016 г. избран почетным членом международного общественного фонда содействия духовно-нравственному возрождению современного общества «Фонд Апостола Андрея Первозванного».

За заслуги в развитии здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу в 2015 г. Указом Президента Российской Федерации В.В. Путина О.С. Филиппову объявлена благодарность; в 2016 г. – присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Редакция журнала «Акушерство и гинекология, Российское общество акушеров-гинекологов, сотрудники НМИЦ АГП им В.И. Кулакова поздравляют Филиппова Олега Семеновича с 55-летием и желают крепкого здоровья и успехов в работе.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. **Статьи принимаются на двух языках: русском и английском.** Статья должна иметь официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа, и визу руководителя на первой странице, заверенную круглой печатью. Помимо документов сопровождения и самой статьи, оформленной в соответствии с правилами журнала, необходимо прислать статью без ФИО авторов, названия учреждения, сведений об авторах и другой идентифицирующей информации. Название файла «ослепленной» статьи должно содержать первое слово названия статьи и «для рецензии».

1.1. Статья печатается шрифтом Times New Roman № 14 через 1,5 интервала, 60–62 знака в строке, 30 строк на страницу. Страницы должны быть пронумерованы. Статья направляется в редакцию по электронной почте. Сопроводительные документы могут быть направлены в отсканированном виде.

1.2. На первой странице вначале пишут инициалы и фамилию автора (авторов), название статьи, полное название учреждения (учреждений), в котором выполнена работа, город, страну. Обязательно следует указать, в каком учреждении работает каждый из авторов.

1.3. К каждой статье прилагается резюме. Резюме к оригинальной статье должно быть структурировано следующим образом: цель исследования; материал и методы; результаты; заключение. Резюме к обзорной статье должно содержать краткое изложение и соответствовать структуре статьи. Резюме к статье «Заметки из практики» включает актуальность, описание клинического наблюдения и заключение. После резюме следуют ключевые слова (при выборе ключевых слов рекомендуем руководствоваться *словарем ключевых слов MeSH*). Резюме и ключевые слова печатаются курсивом, без отступа, рубрики отделяются абзацем, названия рубрик выделяются жирным шрифтом, объемом 1500 знаков.

1.4. После резюме должны быть представлены данные о каждом из авторов: фамилия, имя и отчество; ученая степень и звание; должность; название учреждения, в котором работает автор; служебный почтовый адрес с индексом; телефон; e-mail (на русском и английском языке).

1.5. Объем оригинальных статей, обзоров литературы и статей раздела «В помощь практическому врачу» не должен превышать 12 стр., заметок из практики – 5. В статье должно быть не более 3 рисунков и/или 3 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи.

1.6. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: краткое введение, материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы. Для написания оригинальных статей используются *стандарты CONSORT*, систематических обзоров и мета-анализов – *стандарты PRISMA*. Также рекомендуется воспользоваться учебным пособием Н.Г. Поповой, Н.Н Коптяевой «Академическое письмо: статьи IMRAD» (Попова Н.Г., Коптяева Н.Н. Академическое письмо: статьи IMRAD. Учебное пособие для аспирантов и научных сотрудников естественнонаучных специальностей. Екатеринбург: ИФиП УрО РАН, 2015. 160 с.).

1.7. Авторам следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированных с иностранных слов. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия. Узкоспециальные термины должны быть расшифрованы.Не рекомендуем использовать сокращения в названии статьи.

1.8. Статья должна быть тщательно выверена автором. В математических формулах необходимо четко разметить все элементы: латинские и греческие буквы, надстрочные и подстрочные индексы, прописные и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры.

1.9. Названия микроорганизмов прописываются на латыни и курсивом.

1.10. Требования к представлению статистического анализа:

Методы статистического анализа, использованные в исследовании, должны быть описаны в подразделе «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы». Необходимо описать статистические методы настолько подробно, насколько требуется для оценки их адекватности и для подтверждения полученных результатов знающими читателями при условии доступа к соответствующим данным. Описание и представление результатов статистического анализа должны соответствовать Руководству «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (САМПЛ) *http://osdm.org/wp-content/uploads/2014/06/SAMPL.pdf*

2. Список литературы, прилагаемый к статье, должен включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет. В оригинальных статьях цитируется не более 30 источников, в обзорах – не более 50.

2.1. Список составляют по правилам оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) (см. приложение).

2.2. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте они даются в квадратных скобках в соответствии со списком литературы.

2.3. Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.

2.4. Ссылки на диссертации, рефераты и авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому давать их не следует.

3. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Единицы измерения даются в системе СИ.

4. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, схемы, диаграммы) прилагается по тексту и отдельным файлом.

4.1. К рисунку дается общая подпись, затем объясняют все цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение.

4.2. Фотографии должны быть предоставлены в оригинальном виде без применения ретуши и цветокоррекции.

4.3. Изображения должны быть представлены в форматах TIFF, JPG (самого высокого качества).

4.4. Размер снимка должен быть не менее 1500*1500 пикселей.

4.5. Объект съемки должен быть в фокусе.

5. Авторство.

5.1. Автор обязательно подписывает статью. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами с указанием роли каждого.

Пример:

- Концепция и дизайн исследования– И.И. Иванов, С.С. Сидоров
- Сбор и обработка материала– П.П. Петров
- Статистическая обработка данных– П.П. Петров
- Написание текста– С.С. Сидоров
- Редактирование– И.И. Иванов

Ставя под статьей свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.

5.2. При определении авторства рекомендуется руководствоваться критериями ICJME.

6. Корректура авторам не высылается.

7. Автор должен иметь точную и полную информацию по исследованию, описанному в статье, которая может быть представлена по запросу.

8. Автор не имеет право представлять одну статью на публикацию в нескольких научных изданиях. В случае использования в статье информации, которая была ранее опубликована, автор обязан указать источник и автора цитируемой информации. Кроме того, автор обязан предоставить редактору копию цитируемой статьи.

9. Автору необходимо подтвердить, что его статья оригинальна, и указать источники цитируемой информации.

10. Автор несет ответственность за соблюдение национальных и местных законов при проведении исследований с участием людей и животных (например, *Хельсинская Декларация BMA; политика НИЗ по проведению исследований на животных; директива ЕС по исследованиям на животных*). Автор должен получить разрешение на публикацию от человека (людей), который принимал участие в исследовании, и соблюдать конфиденциальность.

11.1. Благодарности. Авторы могут выразить благодарности персонам и организациям, способствовавшим подготовке статьи.

11.2. Информация об источниках финансирования. Необходимо указывать источник финансирования исследования, подготовки обзора или лекции (название выполняемой по госзаданию плановой НИР, номер гранта и наименование фонда, коммерческой или государственной организации и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

11.3. Информация о конфликте интересов. Необходимо заявить о наличии или отсутствии потенциального конфликта интересов (например, конкурирующие интересы, которые, по мнению автора, могут иметь прямое или опосредованное влияние на публикационный процесс) (*см. рекомендации ICJME*).

12. При идентификации значительной ошибки в публикации автор обязан незамедлительно сообщить об этом редактору. На протяжении всего процесса публикации автор обязан сотрудничать с редактором и издателем, добавляя, убавляя и исправляя статью, в случае необходимости. При выявлении значительной ошибки, неточности данных и др. после публикации редакция оставляет за собой право изъять опубликованную статью.

13. Автор полностью берет на себя ответственность за возможный плагиат текста, рисунков и др. Редакционная коллегия журнала при рассмотрении статьи проводит проверку материала с помощью системы *Антиплагиат*. В случае обнаружения многочисленных заимствований редакция действует в соответствии с правилами *COPE*.

14. При рассмотрении полученных авторских материалов Редакция руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47), *принципами EASE* и *«Singapore Statement on Research Integrity»*.

15. Авторам рекомендуем предоставлять ссылку на свой цифровой *профиль в ORCID*.

16. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.

Статьи направлять по адресу:

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России Редакция журнала «Акушерство и гинекология»
E-mail: *aig@oparina4.ru*

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПРИСТАТЕЙНЫХ СПИСКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

Правила оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, не по алфавиту). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 50, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранные должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

Порядок составления списка: 1) автор(ы) книги или статьи (при авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — 6 первых авторов «и др.», в иностранных — «et al.»; 2) если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»; 3) название книги и статьи; 4) выходные данные.

Если цитируемая статья имеет индекс DOI, необходимо указать его в списке литературы.

Примеры оформления ссылок на литературу

Журнальные статьи

Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н., Кожурина Е.В., Левакова С.Е., Саркисова А.А. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2011; 14 (1): 56-62.

Пальцев М.А., Франк Г.А., Мальков П.Г. Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала. Архив патологии. 2011; Приложение.

CerqueiraD.M., CamaraG.N., daMCruz.R., SilvaE.O., BridigoMdeM., CarvalhoL.G. etal. Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil. Virus Genes. 2003; 26(1): 83—7.

Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B. et al.External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. Clin. Infect. Dis. 2002; 35(suppl.2): S210—24.

Книги

Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Белоглазова С.Е. Руководство по оперативной гинекологии. М.:МИА; 2006. 640с.

Макацария А.Д., ред. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА; 2011. 496с.

Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005. 416 с.

Радзинский В. Е., ред. Перионеология: Учебное пособие. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М., Семятов С.М., Токтар Л.Р., Салимова Л.Я.М.: РУДН; 2008. 256с.

Altchek A., Deligdisch L., eds. Pediatric, adolescent and young adult gynecology. New York: Wiley—Blackwell; 2009. 520p.

Keshav S., Culver E. Gastroenterology: Clinical cases uncovered. New York: Wiley—Blackwell; 2011. 192p.

Главы в книге

Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В кн.: Прилепская В.Н., ред. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕД-пресс-информ; 2008: 87—93.

AbuhamadA.Z. Obstetric ultrasound. In: Evans A.T., ed. Manual of obstetrics. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 562—76.

Материалы научных конференций

Итоги эпидемии гриппа AH1/N1: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Чита, 26—27 октября 2010 г. Чита: ЧГМА; 2010.

Роговская С.И., Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Иванов Р.А., Солодахин А.В. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусом папилломы вируса человека, препаратом «Генферон». В кн.: Сухих Г.Т., Серов В.Н., Аполихина И.А., ред. Материалы IV съезда акушеров—гинекологов России. Москва, 30 сентября—2 октября 2008г. М.; 2008: 463—4.

European meeting on hypertension. Milan, Jine 15—19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 2001, sept. 13—15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Электронные источники

Всемирная организация здравоохранения. База данных «Здоровье для всех». http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db2

Образец оформления транслитерации и перевода статьи для русскоязычных ссылок:

Демидов В.Н., Машинец Н.В., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. Врожденная диафрагмальная грыжа плода – возможности ультразвуковой диагностики и прогнозирование постнатального исхода. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 38-45. [Demidov V.N., Mashinets N.V., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A. Fetal congenital diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis possibilities and prediction of postnatal outcome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2014; 4: 38-45. (in Russian)]

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
акушерство и гинекология

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!
Предлагаем вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»!
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2021 год:

Годовая подписка: 5412 руб.

Второе полугодие: 3003 руб.

Ознакомиться с журналом и оформить подписку Вы можете на сайте **https://ag.ahs.su/**
или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41**
и по e-mail: **podpiska@bionika.ru**

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»
ПР282 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»
38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»
http://www.ural-press.ru

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
http://pinform.spb.ru/

16+ Реклама

bionika media — АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ТЕРЖИНАН

эмпирическая терапия вагинитов![1]

- Более 20 лет успешного применения в России[2]
- Максимальный спектр действия на основных возбудителей вагинитов[3]
- Минимальное количество рецидивов после терапии[4]
- Возможно применение во время беременности и в период лактации[3]
- Показан для профилактики урогенитальных инфекций перед гинекологическими операциями[3]

БЫСТРЫЙ СТАРТ
ОТЛИЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ![5]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тержинан

Состав на 1 таблетку, *действующие вещества*: тернидазол 0,2 г, неомицина сульфат 0,1 г или 65000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ, преднизолона натрия метасульфобензоат 0,0047 г, эквивалентно преднизолону 0,003 г. **Показания для применения:** лечение вагинитов, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, в т. ч.: бактериальный вагинит; трихомониаз влагалища; вагинит, вызванный грибами рода Candida; смешанный вагинит. Профилактика урогенитальных инфекций/вагинитов, в т. ч.: перед гинекологическими операциями; перед родами и абортом; до и после установки внутриматочных средств; до и после диатермокоагуляции шейки матки; перед гистерографией. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** возможно применение препарата со второго триместра беременности. Применение препарата в первом триместре беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода или младенца. **Побочное действие:** чувство жжения, зуд и раздражение во влагалище (особенно в начале лечения). В отдельных случаях возможны аллергические реакции. **Особые указания:** в случае лечения вагинитов, трихомониаза рекомендуется одновременное лечение половых партнеров. Не следует прекращать лечение во время менструации. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Лаборатории БУШАРА-РЕКОРДАТИ, 70, авеню дю Женераль де Голль, иммебль «Ле Вильсон», 92800 Пюто, Франция. **Произведено:** СОФАРТЕКС, 21, рю дю Прессо, 28500 ВЕРНУЙЕ, Франция. **Зарегистрировано:** МЗ РФ, РУ П N015129/01 от 21.07.2008г.

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Радзинский В.Е. и соавт., Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин в рутинной клинической практике, Акушерство и гинекология, №2, 2020; 2. IQVIA, май 2021; 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тержинан РУ № П N015129/01 от 21.07.2008; 4. В.Н.Прилепская, Е.А.Межевитинова. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность. Гинекология. 2013; 4: 4-9; 5. Сидорова И.С., Боровкова Е.А. «Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища» Российский вестник акушера-гинеколога, том 7, №3, 2007, стр.63-66

ЛОМЕКСИН

ФЕНТИКОНАЗОЛ

Современный антимикотик, способный справиться с кандидозом с помощью 1 вагинальной капсулы[1]

- Отсутствие резистентности[2,3]
- Длительная антирецидивная защита[4]
- 1 капсула для лечения кандидоза[5,6]

РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения)
РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные)

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин

Состав на 1 капсулу: фентиконазола нитрат 600 мг или 1000 мг. **Состав на 100 г крема:** фентиконазола нитрат 2,00 г. **Показания к применению Ломексин капсулы:** вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомониаз. **Показания к применению Ломексин крем:** вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомониаз. Грибковые заболевания кожи, вызванные дерматофитами (Trychophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton spp.), дрожжеподобными грибами (Candida spp.), а также Pityrosporum orbiculare и P. ovale: дерматофития лица, дерматофития туловища, паховая дерматофития, дерматофития кистей, дерматофития стоп; кандидоз кожи (интертригинозный кандидоз кандидоз кожных складок, межпальцевый кандидоз стоп и кистей); кандидоз кожи половых органов (баланит, вульвит); отрубевидный лишай (вызванный Pityrosporum orbiculare и P. ovale). **Противопоказания Ломексин:** аллергические реакции на арахис, сою для лекарственной формы капсулы), повышенная чувствительность к препарату и другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет). Препарат нельзя назначать во время менструации (для лекарственной формы капсулы). **Особые указания Ломексин, капсулы:** препарат содержит вспомогательные вещества (этилпарагидроксибензоат натрия и пропилпарагидроксибензоат натрия), которые могут вызвать аллергические реакции (возможно замедленного типа). При продолжительном применении препарата возможно развитие реакции повышенной чувствительности. В этом случае необходимо прекратить лечение и обратиться к лечащему врачу. При отсутствии эффекта в течение 1 недели лечения следует прекратить и обратиться к лечащему врачу. Курс лечения целесообразно начинать после менструации. Во избежание реинфицирования рекомендуется одновременно проводить лечение партнера кремом Ломексин, крем для вагинального и наружного применения 2%). Пациенткам необходимо проконсультироваться с врачом: • в случае **политорикидоз** симптомов (более 2 инфекций за последние 6 месяцев); • в случае наличия заболеваний, передающихся половым путем, или **контакта с партнером** с заболеванием, передающимся половым путем, в анамнезе; • пациентам в возрасте старше 60 лет; • при наличии **гиперчувствительности** к имидазолам или другим вагинальным противогрибковым препаратам; • при любом нерегулярном влагалищном **кровотечении**; • при любых кровянистых вагинальных выделениях; • при любой ранки, язве или волдыре вульвы или влагалища; • при любой боли, связанной с нижней частью живота, или при мочеиспускании; • при любых нежелательных реакциях, таких как эритема, зуд или сыпь, **связанных с лечением**. Препарат не должен применяться в сочетании с барьерными методами контрацепции, спермицидами, интравагинальными диафрагмой или другими вагинальными средствами контрацепции. **Особые указания Ломексин, крем:** существует риск развития сенсибилизации при длительном наружном применении на обширные участки кожи. В этом случае необходимо прекратить применение препарата, обратиться к лечащему врачу и начать соответствующее лечение. Начинать прием препарата целесообразно после менструации. **Во время лечения рекомендуется** пользоваться средствами контрацепции. Компоненты крема способны нарушать целостность латексных контрацептивов. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания Ломексин, капсулы:** В связи с недостаточностью данных безопасного применения препарата в периоды беременности и грудного вскармливания применение препарата в эти периоды противопоказано. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания Ломексин, крем:** в связи с недостаточностью данных безопасного применения препарата в периоды беременности и лактации, применение препарата в эти периоды не рекомендуется. **Побочное действие Ломексин, капсулы:** при применении в соответствии с рекомендациями препарат Ломексин плохо абсорбируется, проявление системных нежелательных реакций не предполагается. После применения может возникнуть незначительное, быстро проходящее чувство жжения. Длительное местное применение препарата может привести к развитию сенсибилизации. Побочные эффекты перечислены согласно классификации MedDRA в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой развития: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000), очень редко (от < 1/10 000), частота неизвестна (частота не может быть подсчитана по доступным данным): заболевания кожи и подкожных тканей: очень редко: эритема, зуд, сыпь. Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко: Чувство жжения в вульвовагинальной области. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу. **Побочное действие Ломексин, крем:** при применении в соответствии с рекомендациями фентиконазол плохо абсорбируется, проявление системных нежелательных реакций не предполагается. После нанесения может возникнуть незначительное, быстро проходящее чувство жжения. Длительное местное применение препарата может привести к развитию сенсибилизации. **Условия отпуска Ломексин, капсулы:** капсулы вагинальные 600 мг – отпускают без рецепта. Капсулы вагинальные 1000 мг – отпускают по рецепту. **Условия отпуска Ломексин, крем:** отпускают без рецепта. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд., Рахенз Ист, Рингаскидди Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Каталент Итали С.П.А., Виа Неттуненсе км 20, 100 04011 Априлья, Италия (капсулы); Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.п.А., Виа М. Чивитали, 1, 20148 Милан, Италия или Рекордати Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., Организованная промышленная зона Черкезкей, Карасаган, ул. Аталорка, д.36, район Капаклы, провинция Текирдаг, Турция (крем). **Зарегистрировано:** МЗ РФ, РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем). **Более подробные сведения о препарате,** показания, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержатся в инструкции по медицинскому применению.

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем); РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы); 2. Малова И. О., Кузнецова Ю. А. Современные особенности клинического течения урогенитального кандидоза и анализ антимикотической чувствительности грибов рода Candida. Вестник дерматологии и венерологии. 2015; 2:68-75; 3. Алгоритм выбора терапии больных урогенитальным кандидозом Воронова О. А., Зильберберг Н. В., Кузнецова Ю. Н., Евстигнеева Н. П. Успехи современного естествознания. – 2015. – №2 - с. 21-25; 4. Fenticonazole Activity Measured by the Methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and CLSI against 260 Candida Vulvovaginitis Isolates from Two European Regions and Annotations on the Prevalent Genotypes; 5. Stavroula Antonopoulou. 1,2,4 Michel Aoun, 2 Evangelos C. Alexopoulos, 3 Stavroula Baka.1; 6. Emanuel Logothetis. I Theodoras Kalambokas. 4, 5 Andreas Zannos. 4, 6 Konstantine Papadias, 5 Odysseas Grigorious. 5 Evangelia Kouskouni, 1t and Aristea Velegrakit. Antimicrobial agents and chemotherapy, May 2009, p. 2181-2184 Vol. 53, № 5

Организация, принимающая претензии:
123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.ru

RECORDATI

РЕКЛАМА