

Влияние сопутствующей экстрагенитальной патологии на успешность процедур вспомогательных репродуктивных технологий у женщин (по данным клиник Волгоградской области)

Л.Н. Рогова¹, Д.С. Липов¹, К.Ю. Тихаева², А.В. Мухина³, А.В. Корнев¹, Д.А. Чурзин¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² ООО Геном-Волга, Волгоград, Россия

³ Многопрофильная Клиника № 1, Волгоград, Россия

Аннотация. В настоящий момент проблема бесплодия не теряет своей актуальности. В структуре этого заболевания нарушение репродуктивной функции у женщин является главенствующей. Настоящее исследование посвящено изучению влияния сопутствующей экстрагенитальной патологии на успешность процедур вспомогательных репродуктивных технологий в клиниках Волгоградской области в период 2015–2020 гг. Изучались следующие параметры пациенток: возраст, гинекологический анамнез, основная причина бесплодия, перенесенные заболевания нерепродуктивных органов, протокол стимуляции яичников гонадотропинами, количество созревших фолликулов к моменту окончания стимуляции, количество полученных, оплодотворенных яйцеклеток, количество эмбрионов к 3, 5-му дню. Установлено, что сопутствующая экстрагенитальная патология влияет на процессы фолликулогенеза и качественно отражается на оогенезе.

Ключевые слова: женское бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

The influence of concomitant extragenital pathology on the success of assisted reproductive technology procedures in women (according to clinics of the Volgograd region)

L.N. Rogova¹, D.S. Lipov¹, K.Yu. Tikhayeva², A.V. Mukhina³, A.V. Kornev¹, D.A. Churzin¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Genom-Volga LLC, Volgograd, Russia

³ Multidisciplinary Clinic No. 1 Volgograd, Russia

Abstract. At the moment, the problem of infertility does not lose its relevance. In the structure of this disease, the violation of reproductive function in women is dominant. The present study is devoted to the study of the influence of concomitant extragenital pathology on the success of assisted reproductive technology procedures. The data of 184 women who underwent infertility treatment by ART methods in clinics of the Volgograd region in the period from 2015 to 2020 were analyzed. The following parameters of the patients were studied: age, gynecological history, the main cause of infertility, transferred diseases of non-productive organs, the protocol of ovarian stimulation with gonadotropins, the number of mature follicles by the end of stimulation, the number of received, fertilized eggs, the number of embryos by day 3, 5. It has been established that concomitant extragenital pathology affects the processes of folliculogenesis and qualitatively affects oogenesis.

Keywords: female infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота бесплодия в мире в настоящее время составляет 10–15 % и не имеет тенденции к снижению [1]. Согласно последним клиническим рекомендациям Российской Федерации по лечению и диагностике женского бесплодия, доля бесплодных браков в России колеблется от 17,2 до 24 % в зависимости от региона, причем женский фактор бесплодия значитель-

но превалирует над мужским. Особую актуальность эта проблема приобретает сегодня, когда основными вызовами для нашей страны становятся проблемы демографии [2]. Это связано в первую очередь с последствиями пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 – естественная убыль населения России только за последний год превысила отметку 316 тысяч человек.

Один из ведущих методов лечения нарушений репродуктивной функции – вспомогательные репро-

дуктивные технологии – весьма экономически затратные и относительно низкоэффективные (частота наступления беременности – менее 35 %) [3]. Именно поэтому растет интерес исследователей к поиску новых механизмов возникновения и развития бесплодия для персонализированного подхода к лечению и профилактике данной патологии. Многочисленные исследования показали, что сопутствующая экстрагенитальная патология может оказывать существенное влияние на процессы беременности, созревания и развития плода, родов [4, 5, 6]. Однако могут ли экстрагенитальные сопутствующие заболевания влиять на возможность зачатия в принципе, до сих пор остается недостаточно изученным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния экстрагенитальной патологии в анамнезе у женщин на исходы процедур вспомогательных репродуктивных технологий по данным клиник Волгоградской области.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективном исследовании были проанализированы данные 184 женщин, проходивших лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в клиниках Волгоградской области в период 2015–2020 гг. Были изучены следующие параметры пациенток: возраст, гинекологический анамнез, основная причина бесплодия, перенесенные заболевания нерепродуктивных органов, протокол стимуляции яичников гонадотропинами, количество созревших фолликулов к моменту окончания стимуляции, количество полученных оплодотворенных яйцеклеток, количество эмбрионов к 3, 5-му дню. Исходя из данных анамнеза, установлено, что у пациенток в качестве сопутствующей патологии нерепродуктивных органов имелись заболевания сердечно-сосудистой ($n = 4$), эндокринной ($n = 19$), мочевыделительной систем ($n = 3$). Однако наиболее частая экстрагенитальная патология – это заболевания ЖКТ (хронические гастриты, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, хронические панкреатиты, желчекаменная болезнь) ($n = 28$) и заболевания дыхательной системы (частые ОРВИ, грипп, пневмонии) ($n = 32$). Именно эти группы пациенток и были включены в исследование для сравнения критериев с контрольной группой – пациенток без сопутствующей экстрагенитальной патологии в анамнезе ($n = 29$). Из исследования исключались пациентки с отсутствием данных (или неполными данными) по изучаемым параметрам, наличием врожденных анатомических аномалий строения женской репродуктивной системы ($n = 69$).

При прочих урavnенных критериях была проанализирована взаимосвязь сопутствующей экстраге-

нитальной патологии и показателей результативности проведения процедур ВРТ, а именно: количество созревших фолликулов после индукции гипероуляции, общее количество полученных ооцитов (любого качества), количество полученных зрелых ооцитов, количество зигот, количество эмбрионов к 3-му и 5-му дню. Каждая группа пациенток с экстрагенитальной патологией сравнивалась отдельно с контрольной группой.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г., Форталеза, Бразилия), правилами Надлежащей клинической практики и другими применяемыми в Российской Федерации нормативными документами. Пациенты подписывали информированное согласие при поступлении в стационар. Проведение ретроспективного исследования не требует получения разрешения этического комитета или дополнительного информированного согласия от пациентов, но требует анализа медицинских документов и использования данных пациентов в деперсонифицированном виде, что и было сделано.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.5.7 (разработчик ООО Статтех, Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ изучаемых параметров в обеих группах пациенток представлен в табл. 1–7.

Средний возраст женщин, вступивших в программу вспомогательных репродуктивных технологий, в нашем исследовании составлял 33,96 лет. В этом возрасте увеличивается частота развития заболеваний различных систем организма, в том числе и хронических [2].

Таблица 1

Анализ количества антральных фолликулов до стимуляции в зависимости от перенесенных заболеваний репродуктивных органов

| Показатель | Категории | Количество антральных фолликулов до стимуляции, шт | | | p |
|---|--|--|-------|----|-------|
| | | Me | Q1-Q3 | n | |
| Перенесенные заболевания репродуктивных органов | Нет заболеваний в анамнезе | 13 | 10-19 | 29 | - |
| | В анамнезе заболевания ЖКТ | 7 | 5-12 | 28 | 0,004 |
| | В анамнезе заболевания дыхательной системы | 10 | 6-13 | 32 | 0,009 |

Таблица 2

Анализ количества фолликулов, пунктированных в зависимости от перенесенных заболеваний репродуктивных органов

| Показатель | Категории | Количество пунктированных фолликулов, шт | | | p |
|---|--|--|-------|----|-------|
| | | Me | Q1-Q3 | n | |
| Перенесенные заболевания репродуктивных органов | Нет заболеваний в анамнезе | 13 | 10-18 | 29 | - |
| | В анамнезе заболевания ЖКТ | 9 | 6-12 | 28 | 0,003 |
| | В анамнезе заболевания дыхательной системы | 13 | 9-18 | 32 | 0,284 |

Таблица 3

Анализ общего количества полученных ооцитов (любого качества) в зависимости от перенесенных заболеваний репродуктивных органов

| Показатель | Категории | Общее количество полученных ооцитов (любого качества), шт | | | p |
|---|--|---|-------|----|-------|
| | | Me | Q1-Q3 | n | |
| Перенесенные заболевания репродуктивных органов | Нет заболеваний в анамнезе | 9 | 6-13 | 29 | - |
| | В анамнезе заболевания ЖКТ | 8 | 4-11 | 28 | 0,082 |
| | В анамнезе заболевания дыхательной системы | 9 | 4-11 | 32 | 0,294 |

Таблица 4

Анализ количества полученных зрелых ооцитов в зависимости от перенесенных заболеваний репродуктивных органов

| Показатель | Категории | Количество полученных зрелых ооцитов, шт | | | p |
|---|--|--|-------|----|-------|
| | | Me | Q1-Q3 | n | |
| Перенесенные заболевания репродуктивных органов | Нет заболеваний в анамнезе | 8 | 4-11 | 29 | - |
| | В анамнезе заболевания ЖКТ | 7 | 3-8 | 28 | 0,093 |
| | В анамнезе заболевания дыхательной системы | 7 | 4-9 | 32 | 0,273 |

Таблица 5

Анализ количества зигот в зависимости от перенесенных заболеваний репродуктивных органов

| Показатель | Категории | Количество зигот, шт | | | p |
|---|--|----------------------|-------|----|-------|
| | | Me | Q1-Q3 | n | |
| Перенесенные заболевания репродуктивных органов | Нет заболеваний в анамнезе | 8 | 6-10 | 29 | - |
| | В анамнезе заболевания ЖКТ | 4 | 2-7 | 28 | 0,040 |
| | В анамнезе заболевания дыхательной системы | 5 | 4-7 | 32 | 0,112 |

Таблица 6

Анализ количества эмбрионов удовлетворительного-отличного качества к 3-му дню в зависимости от перенесенных заболеваний репродуктивных органов

| Показатель | Категории | Количество эмбрионов удовлетворительного-отличного качества к 3-му дню, шт | | | p |
|---|--|--|-------|----|-------|
| | | Me | Q1-Q3 | n | |
| Перенесенные заболевания репродуктивных органов | Нет заболеваний в анамнезе | 6 | 4-10 | 29 | - |
| | В анамнезе заболевания ЖКТ | 1 | 0-3 | 28 | 0,001 |
| | В анамнезе заболевания дыхательной системы | 4 | 3-7 | 32 | 0,093 |

Анализ количества эмбрионов удовлетворительного-отличного качества к 5-му дню в зависимости от перенесенных заболеваний репродуктивных органов

| Показатель | Категории | Количество эмбрионов удовлетворительного отличного качества к 5-му дню, шт | | | p |
|---|--|--|-------|----|-------|
| | | Me | Q1-Q3 | n | |
| Перенесенные заболевания репродуктивных органов | Нет заболеваний в анамнезе | 4 | 1-7 | 29 | – |
| | В анамнезе заболевания ЖКТ | 0 | 0-2 | 28 | 0,009 |
| | В анамнезе заболевания дыхательной системы | 3 | 1-4 | 32 | 0,206 |

В ходе нашего исследования установлено, что наличие у пациенток сопутствующей экстрагенитальной патологии, очевидно, влияет на процессы фолликулогенеза. Этим можно объяснить тот факт, что количество антральных фолликулов до момента стимуляции гонадотропинами у женщин вышеуказанной группы достоверно ниже, чем у группы контроля (см. табл. 1). Причиной развития этого явления является, видимо, «cross-organ»-эффект для органов малого таза – состояние, когда воспалительные изменения в них могут индуцироваться острым или хроническим воспалением экстрагенитальной локализации. В литературе имеются сведения, что механизм «cross-organ»-эффекта реализуется за счет активации вегетативной системы и различных медиаторов воспаления, в том числе цитокинов. Так, в эксперименте на мышах Dileeran T. при воспроизведении экспериментального фарингита установил, что при повторных инфицированиях *Streptococcus pyogenes* наблюдается миграция специфических ИЛ-17А-продуцирующих Th17-клеток в ткань мозга, что повышает риск развития аутоиммунных неврологических нарушений, ассоциированных со стрептококками [7]. Если предположить, что подобный механизм может реализовываться и в органах репродуктивной системы, то миграция медиаторов воспаления в матку и придатки может привести к структурным изменениям в органах, а также к нарушению регионарного кровотока. Однако стоит иметь в виду, что исследований, посвященных «cross-organ»-эффекту в урогенитальном тракте, в настоящее время недостаточно, чтобы уверенно говорить о патогенетических механизмах его развития.

В нашем исследовании было установлено, что сопутствующая экстрагенитальная патология существенно влияет на процесс оогенеза. Этим объясняется факт, что у женщин с сопутствующей экстрагенитальной патологией и из контрольной группы не наблюдалось статистически значимых отличий в количестве полученных яйцеклеток (см. табл. 3, 4), но показатели оплодотворения полученных ооцитов (см. табл. 5) и качество эмбрионов (см. табл. 6, 7) у пациенток с патологией были достоверно ниже. Известно, что процессы оогенеза напрямую зависят от фолликулогенеза. У женщин, имеющих в анамнезе экстрагенитальные заболевания, нарушаются процессы фолликулогенеза, и

это, в свою очередь, может привести к нарушениям в процессе созревания яйцеклетки.

Таким образом, различные виды сопутствующей экстрагенитальной патологии могут оказывать влияние на показатели результативности проведения процедур ВРТ. Особенно значимы результаты у женщин, имеющих заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости более детального изучения вопроса влияния экстрагенитальной патологии на показатель фертильности у женщин, что может пролить свет на новые механизмы возникновения, патогенеза и таргетного лечения бесплодия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта существенно снижалась эффективность проведения процедур ВРТ (созревало меньше ооцитов при гиперстимуляции яичников, эти ооциты реже оплодотворялись, меньше получалось зигот и готовых к пересадке эмбрионов); у пациенток с сопутствующей патологией дыхательной системы статистически достоверного снижения эффективности процедур ВРТ по изучаемым параметрам не выявлено.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Аржанова О. Н., Пайкачева Ю. М., Рулёва А. В., и др. Причины акушерских осложнений у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;Т(3):25–33.
2. Герилевич Л. А., Егорова А. Т., Базина М. И., Маисеенко Д. А. Оценка состояния здоровья женщин, использующих программы вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский альманах*. 2015;4(39):76–79.
3. Кравцова О. А., Гилевич-Родкина И. В. Изучение влияния медико-социальных факторов на результативность экстракорпорального оплодотворения на территории Самарской области. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016;5-6:62–67.
4. Кузьмин В. Н., Машина М. А. О влиянии факторов риска на исходы беременности, наступившей вследствие вспомогательных репродуктивных технологий. *Лечащий врач*. 2020;1:52–54.
5. Anjos J.G.G.D., Carvalho N.S., Saab K.A. et al.] Evaluation of the Seroprevalence of Infectious Diseases in 2,445

in vitro Fertilization Cycles. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2021;43(3):216–219.

6. Bashmakova N.V., Davydenko N.B., Malgina G.B., Putilova N.V. Epidemiology of critical states during pregnancy after assisted reproductive technologies. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2016;32(S2):47–51.

7. Dileepan T., Smith E.D., Knowland D. et al. Group A *Streptococcus* intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J Clin Invest*. 2016;126(1):303–317.

REFERENCES

1. Arzhanova O.N., Paykacheva Yu.M., Ruleva A.V., Kapustin R. V., Nichiporuk N. G. Causes of obstetric complications in patients after assisted reproductive technologies. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of Obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):25–33. (In Russ.)

2. Gerilovich L.A., Egorova A.T., Bazina M.I., Maiseenko D.A. Assessment of the health status of women using assisted reproductive technology programs. *Meditsinskii al'manakh = Medical Almanac*. 2015;4(39):76–79. (In Russ.)

3. Kravtsova O.A., Gilevich-Rodkina I.V. Studying the influence of medical and social factors on the effectiveness of in vitro fertilization in the Samara region. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya = Postgraduate Bulletin of the Volga region*. 2016;5-6:62–67. (In Russ.)

4. Kuzmin V.N., Mashina M.A. On the influence of risk factors on the outcomes of pregnancy resulting from assisted reproductive technologies. *Lechashchii vrach = Attending Physician*. 2020;1:52–54. (In Russ.)

5. Anjos J.G.G.D., Carvalho N.S., Saab K. A. et al. Evaluation of the Seroprevalence of Infectious Diseases in 2,445 in vitro Fertilization Cycles. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2021;43(3):216–219.

6. Bashmakova N.V., Davydenko N.B., Malgina G.B., Putilova N.V. Epidemiology of critical states during pregnancy after assisted reproductive technologies. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2016;32(S2):47–51.

7. Dileepan T., Smith E.D., Knowland D. et al. Group A *Streptococcus* intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J Clin Invest*. 2016;126(1):303–317.

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

Информация об авторах

Людмила Николаевна Рогова – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1046-0329>; rogova.ln@mail.ru

Данил Сергеевич Липов – ассистент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2086-0369>; danillipov@yandex.ru

Ксения Юрьевна Тихаева – врач-репродуктолог, клиника ООО Геном-Волга, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1956-6448>; tikhaeva34@gmail.com

Анна Вячеславовна Мухина – врач акушер-гинеколог, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий, Клиника № 1, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1336-0543>; obgyn07@ya.ru

Андрей Владимирович Корнев – студент лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2774-3886>; kornevand2000@yandex.ru

Данила Александрович Чурзин – студент лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4669-4354>; danilachurzin@gmail.com

Статья поступила в редакцию 18.08.2022; одобрена после рецензирования 12.10.2022; принята к публикации 06.12.2022.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Lyudmila N. Rogova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1046-0329>; rogova.ln@mail.ru

Danil S. Lipov – Assistant of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2086-0369>; danillipov@yandex.ru

Ksenia Yu. Tikhaeva – reproductive physician, clinic of Genom-Volga LLC, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1956-6448>; tikhaeva34@gmail.com

Anna V. Mukhina – Obstetrician-gynecologist, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Clinic No. 1, Volgograd State Medical University, Volgograd Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1336-0543>; obgyn07@ya.ru

Andrey V. Kornev – student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2774-3886>; kornevand2000@yandex.ru

Danila A. Churzin – student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4669-4354>; danilachurzin@gmail.com

The article was submitted 18.08.2022; approved after reviewing 12.10.2022; accepted for publication 06.12.2022.