

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ ЗА 2023 Г.



© И.И. Бармина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В данном выпуске новостей репродуктивной медицины представлены наиболее актуальные данные метаанализов, а также инновационные методики в лечении заболеваний репродуктивной системы, изложенные в ведущих международных периодических изданиях в 2023 г. Настоящий выпуск включает в себя 5 сформированных по тематическому критерию рубрик, учитывающих также наиболее перспективные с точки зрения редакции журнала направления развития репродуктивной медицины и хирургии. Также в кратком виде сформулированы основные выводы клинических рекомендаций Европейского общества репродукции человека (ESHRE) по ведению супружеских пар с повторными неудачами имплантации, особенности влияния вируса SARS-CoV-2 на репродуктивную систему и исходы применения вспомогательных репродуктивных технологий (BPT), исходы влияния факторов социального стресса на вынашиваемость, постнатальные исходы применения BPT.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: репродуктивная медицина; бесплодие; трансплантация матки; COVID-19; экстракорпоральное оплодотворение; неудачи имплантации.

REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS FOR 2023

© Irina I. Barmina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

This issue of reproductive medicine news presents the most relevant meta-analysis data, as well as innovative methods in the treatment of diseases of the reproductive system, presented in leading international periodicals in 2023. The present issue includes 5 most actual headings chosen according to editing staff's professional opinion. The present digest includes conclusions of the clinical recommendations of the European Society for Human Reproduction (ESHRE) on the management of married couples with recurrent implantation failures, features of SARS-CoV-2 influence on reproductive system and HRT success rate, features of social stress on fetal survival, postnatal outcomes after using of HRT are also briefly formulated.

KEYWORDS: reproductive medicine, infertility; uterus transplantation; COVID-19; in vitro fertilization; implantation failures.

РАЗДЕЛ 1. УНИКАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИИ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН.

В 2014 г. впервые было сообщено об успешных родах после трансплантации матки, выполненной в университетской клинике Гётеборг, Швеция. Это открыло новые возможности для пациенток с абсолютным маточным фактором бесплодия, чаще всего с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера. С тех пор в международной литературе представлены данные о более ста успешных операциях по трансплантации матки и нескольких десятках успешных беременностей после трансплантации матки. Накоплены данные о трансплантации от живого и от умершего донора. Частота успешных операций и восстановления менструального цикла составляет при трансплантации от живого донора 78%, от умершего донора — 64% случаев. А кумулятивный эффект живорождения превышает 80%. Также есть сообщения о родственных трансплантациях от матери

дочери с благополучным исходом беременности у последней.

В 2023 г. впервые сообщено об успешных родах после транспозиции матки [1]. Это инновационный метод в оперативной гинекологии, который позволяет сохранить репродуктивное здоровье женщин, нуждающихся, например, в лучевой терапии. Первая успешная операция по транспозиции и последующей репозиции матки была выполнена по поводу планируемого лечения рака прямой кишки. А первые успешные роды после транспозиции матки произошли у женщины 28 лет, которой были выполнены транспозиция матки, последующее облучение органов таза и органов грудной клетки и репозиция матки. Лечение потребовалось в связи с комбинированной липосаркомой в грудной клетке и илеоцекальной области. Беременность завершилась родами путем кесарева сечения на сроке 36 нед и 2 дня, родился мальчик с показателями по шкале Апгар 5–9 баллов. Данный клинический случай еще раз свидетельствует о быстром развитии современных медицинских технологий, в том числе в направлении онкофертильности.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



РАЗДЕЛ 2. ВИРУС SARS-COV-2 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ И ПРОВЕДЕНИЕ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ).

Вирус SARS-CoV-2 и пандемия COVID-19 оказали огромное влияние на все сферы деятельности человека, в том числе на репродуктивное здоровье и доступность использования ВРТ в 2019–2021 гг. Постепенно происходит накопление данных о влиянии вируса на гаметы и фертильность у женщин и мужчин, а также на течение беременности и исходы для потомства.

Весной 2023 г. в журнале Human Reproduction вышла одна из обобщающих работ по репродуктивным эффектам SARS-CoV-2 [2]. В ней также затрагиваются и вопросы эффекта от использования вакцин. Всего в ней проанализировано 148 статей по запросам SARS-CoV-2, гаметы, эмбрионы, репродуктивная функция, фертильность и ВРТ. Большее количество доказательных исследований касаются мужского здоровья. Показано присутствие РНК SARS-CoV-2 в эякуляте пациентов с тяжелым течением COVID-19. Инфекция SARS-CoV-2 может нарушать сперматогенез, этот эффект непродолжителен и проходит после одного сперматогенного цикла. Уровень тестостерона, по-видимому, ниже во время и после COVID-19 и ассоциирован с тяжестью течения заболевания. Однако долгосрочные данные пока отсутствуют. COVID-19 нельзя считать заболеванием, передающимся половым путем.

Коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2 отсутствует в миометрии, матке и яичниках. Ооциты, по-видимому, обладают рецепторами и механизмами передачи сигнала, чтобы быть восприимчивыми к инфекции SARS-CoV-2; однако вирусная РНК в ооцитах до сих пор не обнаружена. Существует возможное (преходящее) влияние COVID-19 на менструальные циклы. В большинстве исследований не сообщалось о значительном влиянии COVID-19 на овариальный резерв, функцию яичников или параметры фолликулярной жидкости. Эмбрионы, особенно на стадии бластоцист, по-видимому, восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2.

Предшествующая бессимптомная или легкая инфекция SARS-CoV-2 у женщин, по-видимому, не оказывает негативного влияния на исходы программ ВРТ. Данные о минимальном необходимом интервале между выздоровлением от COVID-19 и экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО) отсутствуют.

Нет данных о негативном влиянии вакцинации против SARS-CoV-2 на параметры спермы или сперматогенез, функцию яичников, овариальный резерв или фолликулогенез, но отмечено преходящее влияние на менструальный цикл. Несмотря на высказываемые ранее опасения, перекрестная реактивность между антителами к спайковому белку SARS-CoV-2 и синцитином-1, важным белком для имплантации эмбриона, отсутствует. Влияния мРНК-вакцины против SARS-CoV-2 на эффективность последующего ЭКО также не выявлено. Частота наступления беременности после вакцинации аналогична таковой у невакцинированных пациенток.

РАЗДЕЛ 3. РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА (ESHRE) ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ.

Рекомендации по ведению пациентов с рецидивирующими (привычными) неудачами имплантации в 2022 г. были предложены к обсуждению и в 2023 г. впервые опубликованы в конечном варианте [3]. Одну из основных сложностей в раскрытии проблемы рецидивирующих неудач имплантации (РНИ) представляют гетерогенность популяции пациенток клиник ВРТ как по возрасту, так и по факторам бесплодия и сопутствующим заболеваниям, различные подходы к выбору дня переноса эмбриона, количеству переносимых эмбрионов, проведению преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) эмбрионов и др. Это не позволило сформулировать единое доступное определение для этого феномена. Рекомендуемый порог кумулятивной прогнозируемой вероятности имплантации для выявления РНИ для целей начала дальнейшего исследования составляет 60%. Если у пары не было успешной имплантации путем переноса определенного количества эмбрионов, и кумулятивная прогнозируемая вероятность имплантации, связанная с этим числом, превышает 60%, то их следует проконсультировать по поводу дальнейшего обследования и/или вариантов лечения. Этот термин определяет клиническую РНИ, при которой следует рассмотреть дальнейшие действия. При этом в качестве положительного исхода предложено рассматривать не классический подход по наступлению клинической беременности, подтвержденной методом УЗИ, а положительный тест на ХГЧ.

На основании проведенного анализа сформулированы следующие рекомендации:

- как для женщин, так и для мужчин рекомендуется пересмотреть факторы образа жизни и оптимизировать их при обнаружении РНИ;
- несмотря на низкую распространенность, кариотипирование можно рассматривать как подтверждение отсутствия хромосомной аномалии у родителей;
- при обнаружении хромосомной аномалии рекомендуется генетическое консультирование и, при необходимости, преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ);
- если ранее на этапе подготовки к ЭКО 3D-УЗИ не проводилось, то оно может быть рекомендовано;
- гистероскопия также может рекомендоваться, особенно когда есть подозрение на внутриматочную патологию при трансвагинальном УЗИ;
- несмотря на то что нет достаточных данных, чтобы рекомендовать рутинное использование любого коммерчески доступного теста на восприимчивость (рецептивность) эндометрия для диагностики причины РНИ, можно рассмотреть возможность оценки конкретных аспектов функции эндометрия с помощью тестирования;
- может быть рекомендовано обследование на наличие хронического эндометрита с последующим возможным лечением антибиотиками;

- рекомендуется оценка толщины эндометрия в программах ЭКО и на этапе подготовки к переносу эмбрионов в динамике. При этом рекомендуется коррекция схемы лечения эстрадиолом, если эндометрий остается тонким (менее 7 мм). Для исключения синдрома Ашермана можно рассмотреть возможность проведения гистероскопии;
- может быть рекомендована оценка позднего фолликулярного (для свежего протокола ЭКО) и среднелютеинового уровня прогестерона;
- пациенткам с РИФ рекомендовано лабораторное исследование функции щитовидной железы;
- исследование на тромбофилию и антифосфолипидный синдром рекомендовано у женщин с РИФ с дополнительными факторами риска тромбофилии и может рассматриваться также и для женщин без таких факторов риска;
- может быть рекомендовано ПГТ-А;
- обсуждается перенос эмбрионов на стадии blastocysts.

В настоящее время не имеют доказанной эффективности и нуждаются в проведении дополнительных исследований следующие обследования: профилирование микробиома матки и влагалища; анализ периферических NK-клеток, NK-клеток матки, Т-лимфоцитов матки, оценка уровня цитокинов в крови, совместимости партнеров по HLA-C, анализ сперматозоидов FISH и фрагментация ДНК сперматозоидов (SDF). Также не имеют доказательной базы по своей эффективности такие методы терапии, как преднамеренное повреждение или скретчинг эндометрия, введение Г-КСФ (внутриматочное или подкожное), введение иммуноглобулина, внутриматочная инфузия аутологичных мононуклеаров периферической крови, внутриматочная инфузия обогащенной тромбоцитами плазмы, вспомогательный хетчинг. Введение низкомолекулярного гепарина также не рекомендуется для увеличения вероятности беременности или живорождения у женщин с РНИ. Нет достаточных данных, чтобы рекомендовать рутинное измерение уровня витамина D или лечение дефицита витамина D.

Помимо клинического аспекта РНИ, необходимо больше информации и данных о влиянии РНИ на стресс, психическое здоровье и благополучие пациентов, а также о вариантах поддерживающего лечения, которые могли бы свести к минимуму такое воздействие и привести к более качественному лечению.

РАЗДЕЛ 4.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.

В результате использования ВРТ в мире родились более 10 миллионов детей, что составляет до 7,9% детей, родившихся в Европе, и до 5,1% детей, родившихся в США к 2018 г. Краткосрочные исходы для детей, рожденных после ВРТ, хорошо известны из многочисленных публикаций: более высокие показатели преждевременных родов и низкой массы тела при рождении у детей, рожденных после переноса свежих эмбрионов, и более высокие показатели гестационного возраста и высокой массы тела при рождении у детей, рожденных

после переноса замороженных эмбрионов, по сравнению с детьми, рожденными после естественного зачатия. Более высокие показатели врожденных дефектов у детей, рожденных после ВРТ, также были последовательно продемонстрированы с течением времени. Исследований, посвященных отдаленным последствиям для здоровья после ВРТ, меньше, но они свидетельствуют о повышенном риске изменения артериального давления и сердечно-сосудистой функции у детей, рожденных после ВРТ. В данном обзоре обобщаются отдаленные исходы для здоровья детей, рожденных после ВРТ, и обсуждается связь повышенных рисков для здоровья с исходными материнскими или отцовскими факторами, связанными с субфертильностью или применением ВРТ как таковым [4].

Нам хотелось бы представить наиболее актуальные выводы данного исследования.

Ряд публикаций свидетельствует о потенциальном повышении артериального давления и ухудшении метаболических профилей, однако крупные исследования, основанные на регистрах, пока не могут подтвердить какие-либо повышенные риски сердечно-сосудистых заболеваний. Что касается диабета 1 типа, некоторые опасения могут возникнуть у детей, рожденных после криопротocolов.

Злокачественные новообразования.

Были представлены противоречивые результаты относительно риска развития рака у детей после использования ВРТ. Большинство крупных наблюдательных исследований указывает на сходный общий риск развития рака у детей, рожденных после ВРТ, и у детей в общей популяции. Однако отмечались и противоположные сообщения относительно риска любых форм рака и специфических новообразований. В датском популяционном исследовании у детей, рожденных после ЭКО, был обнаружен более высокий риск развития любого детского рака по сравнению со спонтанными беременностями, но этот вывод был основан на нескольких случаях. Недавнее крупное когортное исследование, проведенное в Скандинавии с участием 171 774 детей, родившихся после ВРТ, и 7 772 474 детей, родившихся после естественного зачатия, не выявило какого-либо общего более высокого риска развития рака. Тем не менее более высокий риск был обнаружен для детей, рожденных после ЭКО-КРИО (48 случаев; IR 30,1/100 000 человеко-лет), чем после переноса свежих эмбрионов (IR 18,8/100 000 человеко-лет, aHR 1,59; 95% ДИ: 1,15–2,20) и SC (aHR 1,65; 95% ДИ: 1,24–2,19). Наиболее распространенным типом рака был лейкоз, который был значительно повышен при переносе FET по сравнению с переносом свежих эмбрионов и спонтанным зачатием. В целом результаты большинства исследований обнадеживают, показывая отсутствие повышенного риска развития рака у детей, рожденных после ЭКО, однако более высокий риск был обнаружен среди детей, рожденных после ЭКО-КРИО. Несмотря на то что абсолютное число случаев рака у детей было низким, вызывает настороженность значительный рост программ с криоконсервацией, особенно стратегия замораживания всех эмбрионов без четких медицинских показаний.

Церебральный паралич.

По данным CoNARTaS (Комитет Северных стран по ВРТ и безопасности является скандинавским исследовательским сотрудничеством между Данией, Финляндией, Норвегией и Швецией с 2008 г.), риск развития детского церебрального паралича среди детей, рожденных в результате ВРТ, со временем постепенно снижался из-за снижения частоты многоплодных родов и с 2001 г. для одноплодных беременностей не превышает общепопуляционный.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и расстройства аутистического спектра (РАС).

Недавнее общенациональное исследование, проведенное в Онтарио, Канада, в котором приняли участие 925 488 детей, родившихся с 2006 по 2014 гг., показало, что бесплодие само по себе может быть связано с СДВГ у потомства, но ассоциировано с методом лечения. Анализ других когортных исследований также показал, что применение методов искусственного оплодотворения не увеличивает риск развития СДВГ и РАС, но умеренно повышенный риск связан с родительскими факторами и многоплодными родами.

Особенности нервно-психического развития и школьная успеваемость схожи среди детей, рожденных от одноплодных беременностей после ЭКО и естественного зачатия.

Репродуктивная функция.

В двух исследованиях, проведенных в Брюсселе, изучалось репродуктивное здоровье молодых людей, родившихся после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Первое исследование показало, что молодые мужчины, родившиеся после ИКСИ, имели более низкую медианную концентрацию сперматозоидов и более низкое общее количество сперматозоидов по сравнению со своими сверстниками. Кроме того, была обнаружена слабая отрицательная корреляция между общим количеством сперматозоидов у отцов и их сыновей. Второе исследование показало, что низкий уровень ингибина В (<10-й перцентиль) и высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (>90-й перцентиль) чаще наблюдались у мужчин, зачатых после ИКСИ.

На основании анализа здоровья 122 321 ребенка от одноплодных беременностей после ВРТ и более 6 млн из фоновой популяции было выявлено в общей сложности 37 869 детей с диагнозами, связанными с нарушениями полового созревания, и 603 из них родились после ВРТ. Дети, зачатые после ВРТ, имели более высокий риск как раннего, так и позднего начала полового созревания. У девочек чаще диагностировали раннее половое созревание (аОР 1,46; 95% ДИ: 1,29–1,66), у мальчиков — позднее половое созревание (аОР 1,55; 95% ДИ: 1,24–1,95).

РАЗДЕЛ 5.

ПОТЕРЯ РАБОТЫ СВЯЗАНА С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ВЫКИДЫША И МЕРТВОРЖДЕНИЯ.

Исследователи обнаружили связь между потерей работы беременной женщиной или ее партнером и повышенным риском выкидыша или мертворождения [5].

Исследование, которое в сентябре 2023 г. в журнале Human Reproduction, продемонстрировало удвоение шансов на выкидыш или мертворождение после потери работы.

Исследователи во главе с доктором Селин Коксал из Института социальных и экономических исследований при Университете Эссекса, Великобритания, подчеркивают, что их результаты выявляют связь между потерей работы и повышенной вероятностью выкидыша или мертворождения. Связано ли это с экономическими трудностями, или с неожиданным событием, или с потерей социального статуса? Эти вопросы еще требуют ответа. В исследовании приняли участие 40 000 пар в Великобритании в период с 2009 по 2022 гг. В него включены 8142 беременности, по которым имелась полная информация о дате зачатия и исходу. Из этих беременностей 11,6% закончились выкидышем (947), что может быть заниженной оценкой, поскольку многие беременности не доживают дольше первого месяца, и потеря беременности может остаться незамеченной. Было зарегистрировано 38 мертворождений, что составляет 0,5% общего числа зачатий, это соответствует официальной статистике мертворождений в Великобритании.

Соавтор статьи, доктор Алессандро Ди Налло, Милан, Италия, предположил, что причины этих ассоциаций могут быть связаны со стрессом, ограниченным доступом к дородовому уходу или изменениями в образе жизни. Стресс приводит к физиологической реакции, высвобождению гормонов, которые, как известно, увеличивают риск выкидыша или преждевременных родов. Сокращение дохода в связи с потерей работы может привести к ограничению доступа к дородовому наблюдению и его соблюдению, в результате чего беременность с риском обнаруживается на поздних стадиях или остается невыявленной. Кроме того, эмоциональный дискомфорт от потери работы может спровоцировать нездоровое поведение, такое как употребление алкоголя, курение или нездоровое питание.

Результаты этого исследования представляются интересными, потому что раскрывают потенциальный социально-экономический, а следовательно, предотвратимый фактор, лежащий в основе потери беременности. Поэтому представляется важным повышать осведомленность о законных правах женщин и их защите на рабочем месте во время беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие автора. Бармина И.И. — сбор и анализ данных, написание текста статьи, редактирование.

Автор одобрила финальную версию статьи перед публикацией, выразила согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ribeiro R, Anselmi MC, Schneider GA, et al. First live birth after uterine transposition. *Fertil Steril*. 2023;120(1):188-193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.02.033>
2. Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, et al. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Hum Reprod Update*. 2023;29(2):177-196. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac037>
3. Cimadomo D, de los Santos MJ, Griesinger G, et al. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(3):hoad023. doi: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad023>
4. Pinborg A, Wennerholm U-B, Bergh C. Long-term outcomes for children conceived by assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2023;120(3):449-456. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.04.022>
5. Di Nallo A, Köksal S. Job loss during pregnancy and the risk of miscarriage and stillbirth. *Hum Reprod*. 2023;38(11):2259-2266. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead183>

Рукопись получена: 17.11.2023. Одобрена к публикации: 19.11.2023. Опубликовано online: 31.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

***Бармина Ирина Игоревна**, к.м.н. [**Irina I. Barmina**, PhD in Medical sciences]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8067-5740>; eLibrary SPIN: 6331-2217; e-mail: barmina.irina@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бармина И.И. Новости репродуктивной медицины. Дайджест публикаций за 2023 г. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2023. — Т. 2. — №1. — С. 12-16. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12708>

TO CITE THIS ARTICLE:

Barmina II. Reproductive medicine news. Digest of publications for 2023. *Bulletin of Reproductive Health*. 2023;2(1):12-16. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12708>