

© Коллектив авторов, 2022

Е.В. КИРАКОСЯН^{1,2}, Т.А. НАЗАРЕНКО², А.В. БАЧУРИН², С.В. ПАВЛОВИЧ^{1,2}

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель: Провести анализ клинических характеристик и эмбриологических показателей программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с бесплодием неясного генеза в сравнении с пациентками, имеющими трубно-перитонеальный фактор бесплодия.

Материалы и методы: Ретроспективно и проспективно проанализированы клинические характеристики женщин с бесплодием неясного генеза в сравнении с пациентками, имеющими трубно-перитонеальный фактор бесплодия. Группу исследования составили 93 женщины, группу контроля – 45 пациенток. Проведен сравнительный анализ эмбриологических показателей программ ЭКО – 108 программ у женщин с бесплодием неясного генеза и 49 – при трубно-перитонеальном факторе бесплодия. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по протоколам стимуляции яичников, были исключены тяжелые отклонения в показателях спермограммы и возможные факторы бесплодия у партнеров.

Результаты: Установлены статистически значимые различия в анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных характеристиках между группами: возраст женщин, средний возраст партнера, масса тела и индекс массы тела женщин, наследственный анамнез, хронические заболевания, наличие хирургических вмешательств на органах малого таза и шейке матки, наличие инфекций органов малого таза. Статистически значимо различались возраст менархе, длительность и болезненность менструаций и данные репродуктивного анамнеза: продолжительность половой жизни без предохранения, время установления диагноза, длительность лечения до обращения в клинику ЭКО, использование других методов лечения до программы ЭКО, наличие и количество попыток внутриматочной инсеминации в анамнезе, наличие и количество попыток ЭКО в анамнезе. В качестве конечной точки рассматривалась частота blastulation в программах ЭКО, которая оказалась статистически значимо ниже в группе бесплодия неясного генеза.

Заключение: Определены клинические характеристики и эмбриологические показатели программ ЭКО у женщин с бесплодием неясного генеза. Описан клинический портрет пациентки с бесплодием неясного генеза и выделены его особенности при сравнении с женщинами, имеющими трубно-перитонеальный фактор бесплодия. Отмечена низкая частота blastulation в программах ЭКО при бесплодии неясного генеза, что может являться косвенным признаком нарушения раннего эмбриогенеза и, следовательно, показанием для более раннего проведения ЭКО с целью достижения беременности.

Ключевые слова: бесплодие неясного генеза, необъяснимое бесплодие, идиопатическое бесплодие, ооцитарный фактор, арест раннего эмбриогенеза, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

Вклад авторов: Киракосян Е.В., Назаренко Т.А., Павлович С.В. – разработка концепции и дизайна исследования; Киракосян Е.В., Назаренко Т.А., Бачурин А.В. – сбор и обработка материала; Киракосян Е.В. – статистическая обработка данных, написание текста; Киракосян Е.В., Назаренко Т.А., Бачурин А.В., Павлович С.В. – анализ данных литературы, редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.

Одобрение Этического комитета: Протокол исследования одобрен Ученым советом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из приказа № 4070/ОП-32 от 30.09.2020), локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 33-20 от 25.11.2020), Комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 11 от 12.11.2020).

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Киракосян Е.В., Назаренко Т.А., Бачурин А.В., Павлович С.В. Клиническая характеристика и эмбриологические показатели программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием неясного генеза. Акушерство и гинекология. 2022; 5: 83-90
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.83-90>

©A group of authors, 2022

E.V. KIRAKOSYAN^{1,2}, T.A. NAZARENKO², A.V. BACHURIN², S.V. PAVLOVICH^{1,2}**CLINICAL CHARACTERISTICS AND EMBRYOLOGICAL PARAMETERS IN IVF PROGRAMS FOR WOMEN WITH UNEXPLAINED INFERTILITY**¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia²Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia**Objective:** Analysis of clinical characteristics and embryological parameters in IVF programs for women with infertility of unclear genesis versus the patients with tuboperitoneal infertility.**Materials and methods:** The clinical characteristics of women with infertility of unclear genesis versus the patients with tuboperitoneal infertility were analyzed retrospectively and prospectively. The study group comprised 93 women, and the control group consisted of 45 patients. Embryological parameters in fertility treatment programs were compared between 108 women with infertility of unclear genesis and 49 women with tuboperitoneal infertility. The ovarian stimulation protocols were comparable between the groups of patients. Severe deviations in spermogram parameters and possible infertility factors in the partners were excluded.**Results:** Significant differences were found between the groups in anamnestic, clinical, laboratory, and instrumental characteristics including women's age, mean age of their partners, women's body weight and body mass index, hereditary anamnesis, chronic diseases, previous pelvic and cervical surgery, and the infection in the pelvic organs. Statistically significant differences were found between the age at menarche, duration of menstruation and painful periods, and the data of reproductive history: the duration of unprotected sexual activity, time of establishing the diagnosis, duration of treatment before admission to IVF clinic, the use of other infertility treatment options before IVF treatment, the number of intrauterine inseminations and IVF attempts in anamnesis. The blastulation rate was considered to be the endpoint in IVF treatment, and it was significantly lower in the group of women with infertility of unclear genesis.**Conclusion:** Clinical characteristics and embryological parameters of IVF treatment programs for women with infertility of unclear genesis were determined. A "clinical portrait" of women with infertility of unclear genesis was described and specific features of infertility were identified versus the women with tuboperitoneal infertility. The low blastulation rate was noted in IVF programs for women with infertility of unclear genesis. This may be an indirect sign of impaired embryonic development at early stages, and, therefore, can be an indication for earlier IVF treatment in order to achieve pregnancy.**Keywords:** infertility of unclear genesis, unexplained infertility, idiopathic infertility, oocyte factor, early embryonic arrest, in vitro fertilization (IVF), assisted reproductive technologies (ART).**Author's contributions:** Kirakosyan E.V., Nazarenko T.A., Pavlovich S.V. – the concept and design of the study; Kirakosyan E.V., Nazarenko T.A., Bachurin A.V. – material collection and processing; Kirakosyan E.V. – statistical data processing, article writing; Kirakosyan E.V., Nazarenko T.A., Bachurin A.V., Pavlovich S.V. – published data analysis, article editing.**Conflicts of interest:** The authors declare that they have no conflict of interests regarding this publication.**Funding:** No financial support has been provided for this work.**Ethical Approval:** The study was approved by the Academic Council (extract from the Order No. 4070/OP-32 of September 30, 2020) and the local Ethics Committee (extract from Protocol No.33-20 of November 25, 2020) of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; and by the Ethics Committee for biomedical researches (extract from Protocol No. 11 of November 12, 2020) of the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation.**Patient Consent for Publication:** All patients provided informed consent for the publication of their data.**Authors' Data Sharing Statement:** The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Kirakosyan E.V., Nazarenko T.A., Bachurin A.V., Pavlovich S.V. Clinical characteristics and embryological parameters in IVF programs for women with unexplained infertility. *Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology*. 2022; 5: 83-90 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.83-90>

Бесплодие неясного генеза (БНГ) устанавливается у пар, при стандартном обследовании которых причина бесплодия не выявляется: менструальный цикл регулярный, овуляторный, эндометрий без патологических изменений, показатели спермы в норме, маточные трубы проходимы, при проведении лапароскопии и гистероскопии патология не обнаруживается – все это позволяет отне-

сти БНГ к так называемым диагнозам исключения [1–3]. Согласно проведенным исследованиям, дополнительное обследование пар с БНГ не повышает частоту наступления беременности [4, 5]. Рекомендуется учитывать возраст, продолжительность бесплодия, индивидуальные особенности пациентов при составлении плана диагностики и лечения БНГ [6, 7].

Введение термина БНГ обсуждалось более 10 лет назад: его клиническая обоснованность в качестве самостоятельного диагноза была поставлена под сомнение, что аргументировалось «зависимостью от перечня выполненных и невыполненных диагностических тестов и их качества, ассоциацией с эндометриозом, трубным бесплодием, особенно дистальными и перитубальными вариантами, преждевременным истощением яичников и иммунным бесплодием». Согласно противоположной точке зрения, «несмотря на недостаточную научную обоснованность, диагноз БНГ является необходимым с клинической и практической точки зрения» [7, 8]. Согласно данным литературы, при сравнении пар и/или женщин с диагнозом БНГ и женщин с другими типами бесплодия или фертильных женщин обнаружены различия в их клинических (возраст, индекс массы тела (ИМТ), курение), лабораторных (уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)), инструментальных (количество антральных фолликулов при стимуляции яичников, толщина эндометрия на момент пункции яичников), генетических (экспрессия генов эндометрия во время имплантации эмбриона) характеристиках [9].

В настоящее время нет убедительных данных о различиях в показателях живорождения при выжидательной тактике и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – экстракорпорального оплодотворения без или с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в яйцеклетку (ЭКО, ЭКО/ИКСИ) [10]; так же, как нет маркеров, указывающих на преимущество использования того или иного метода ВРТ у конкретного пациента [11].

БНГ продолжает оставаться загадкой для врачей и исследователей, что диктует необходимость как дальнейших исследований репродуктивной системы пациентов, не имеющих явных причин infertility, так и совершенствования клинической тактики, направленной на эффективную реализацию репродуктивной функции.

Цель исследования: провести анализ клинических характеристик и эмбриологических показателей программ ЭКО у женщин с БНГ в сравнении с женщинами, имеющими трубно-перитонеальный фактор бесплодия (ТПБ).

Характеристика исследования

Метод исследования: сплошной направленный – по обращаемости (учреждение: ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ; подразделение: Научно-клиническое отделение ВРТ им. Ф. Паулсена; сроки: просп. БНГ – с 01.01.2021 по 13.12.2021, ретросп. БНГ – с 01.01.2019 по 11.08.2021, ТПБ – с 01.01.2019 по 22.10.2021).

Тип исследования: обсервационное аналитическое когортное смешанное (ретроспективно-проспективное).

На **подготовительном этапе** исследования была определена проблема диагностики, лечения пациентов с БНГ, проведен обзор литературы по данной проблеме [12], сформулированы цель и задачи исследования

и разработана рабочая гипотеза – пациенты с БНГ имеют определенные клинические характеристики и эмбриологические данные в программах ЭКО.

На **I этапе** были составлены программа и план статистического исследования.

Программа:

1) определение единицы наблюдения (см. Материалы и методы, Критерии включения) и составление программы сбора материала (последовательное изложение учитываемых признаков-вопросов, на которые необходимо получить ответы при проведении данного исследования – Анкета);

2) составление программы разработки материала (составление макетов статистических таблиц на основе учитываемых признаков-вопросов и полученных на них ответов: Журнал БНГ, Журнал ТПБ (контроль), Эмбриология БНГ, Эмбриология ТПБ (контроль));

3) составление программы анализа собранного материала (перечень статистических методик, необходимых для выявления закономерностей изучаемого явления – см. Материалы и методы, Статистическая обработка данных).

План:

1) объект исследования: 93 женщины с бесплодием неясного генеза в программах ЭКО;

2) объем статистической совокупности: просп. БНГ – 45, ретросп. БНГ – 48, ТПБ – 45 женщин – выборки качественно и количественно репрезентативны соответствующим генеральным совокупностям, сопоставимы между собой по количеству участников;

3) тип исследования: обсервационное аналитическое когортное смешанное (ретроспективно-проспективное); метод сбора материала и сроки исследования: направленный (по установленным для данного исследования критериям) сплошной (учет всех случаев) – текущий (регистрация по мере выявления): по обращаемости в учреждение: ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, подразделение: Научно-клиническое отделение ВРТ им. Ф. Паулсена, сроки: просп. БНГ – с 01.01.2021 по 13.12.2021, ретросп. БНГ – с 01.01.2019 по 11.08.2021, ТПБ – с 01.01.2019 по 22.10.2021;

4) характеристика исполнителей, технического оснащения, ресурсов.

На **II этапе** был организован и проведен сбор материала согласно программе и плану исследования.

На **III этапе** была осуществлена обработка полученных данных (проверка полноты и качества собранного материала, группировка, шифровка, сводка данных в статистические таблицы, вычисление статистических показателей и статистическая обработка материала).

На **IV этапе** проведен анализ полученных результатов исследования, сделаны выводы и предложения.

Материалы и методы

Ретроспективно и проспективно собрана и проанализирована информация о женщинах с БНГ, включающая сведения о соматическом и репродук-

тивном анамнезе партнеров, параметрах и исходах предыдущих попыток ЭКО, эмбриологических показателях программ ЭКО. Группу исследования составили 93 женщины с БНГ, группу контроля – 45 пациенток с ТПБ. Проведен сравнительный анализ клинических характеристик и основных показателей программ ЭКО – 108 программ у женщин с БНГ и 49 программ у пациенток с ТПБ в отделениях ЭКО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ с 2019 по 2021 гг. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по протоколам стимуляции яичников, были исключены тяжелые отклонения в показателях спермограммы и возможные факторы бесплодия у партнеров (рисунок).

ТПБ диагностировалось с помощью гистеросальпингографии и/или лапароскопии.

БНГ как диагноз исключения устанавливался:

1) при наличии овуляции, о чем свидетельствуют: регулярный менструальный цикл продолжительностью от 23 до 35 дней, тест на овуляцию, определение уровня прогестерона в крови в лютеиновой фазе менструального цикла; визуализация желтого тела при ультразвуковом мониторинге и/или лапароскопии в лютеиновой фазе менструального цикла;

2) нормальной полости матки по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и/или гистероскопии и проходимых маточных трубах по данным гистеросальпингографии и/или лапароскопии;

3) соответствии показателей спермограммы эталонными значениями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [13].

Критерии включения БНГ:

- возраст до 35 лет на момент установления диагноза бесплодия;
- продолжительность бесплодия не менее 3 лет;
- отсутствие очевидных причин бесплодия;
- нормальный женский – (46XX) и мужской – (46XY) кариотип.

Обследование пациентов включало:

- сбор анамнеза (анкетирование);
- обследование согласно требованиям прохождения программ ЭКО (Приказ № 803н от 31.07.2020).

Лечение пациентов проводилось в Научно-клиническом отделении ВРТ им. Ф. Паулсена ФГБУ

«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ на основании стандартных, используемых в обычной работе отделений ЭКО протоколов, которые соответствуют международным и европейским критериям качества. Для стимуляции яичников использовались протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), короткий и реже длинный протоколы с агонистами ГнРГ. Начальная суточная доза гонадотропинов подбиралась индивидуально в зависимости от ИМТ, возраста пациентки, уровня антимюллера гормона (АМГ) и количества антральных фолликулов (КАФ) и составляла в среднем 225 МЕ. Все манипуляции, условия культивирования, работа медицинского персонала были одинаковыми и отработанными на протяжении более 5 лет работы подразделения и соответствовали стандартам. ЭКО/ИКСИ проводилось по показаниям: отсутствие или низкая частота (<20%) оплодотворения в предыдущей попытке ЭКО, получение малого количества ооцитов, множество попыток ЭКО в анамнезе. Для культивирования blastocyst использовалась среда IVF Cleavage Medium (COOK), перенос эмбрионов производился через 5 дней после получения ооцитов. В соответствии с клиническими рекомендациями Российской Федерации в матку переносили не более двух эмбрионов.

Статистический анализ

Базы клинических и эмбриологических данных были созданы на основе программы Microsoft Excel и использовалась для хранения и предварительной обработки информации. Статистическая обработка данных производилась с использованием: абсолютных, относительных, средних величин, критериев разнообразия вариационного ряда, метода стандартизации, параметрических методов оценки достоверности результатов исследования: определение ошибки репрезентативности, оценка статистической значимости разности результатов исследования (критерий t , вероятность безошибочного прогноза P), определение доверительных границ средних и относительных величин.

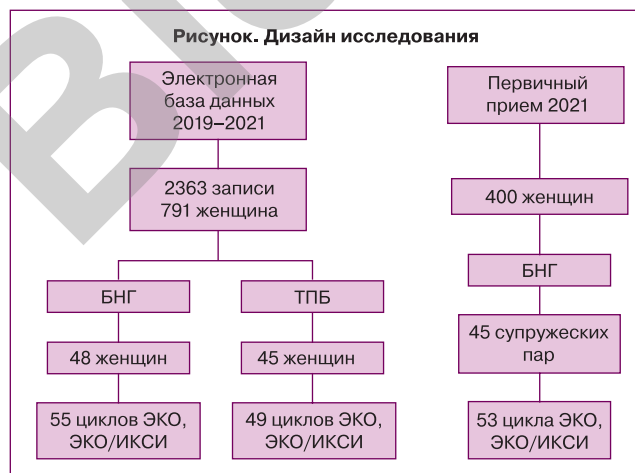
В качестве конечной точки была принята частота бластуляции в программах ЭКО.

Результаты

На первом этапе проведен анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных характеристик пациентов с БНГ и ТПБ.

Несмотря на отсутствие различий в среднем возрасте женщин, при индивидуальном анализе установлено, что доля женщин 35 лет и младше в группе БНГ составляла 87% и была статистически значимо меньше, чем в группе ТПБ, – 96%. В группе ТПБ был статистически значимо больше средний возраст партнера, чем в группе БНГ (табл. 1). В группе БНГ отмечалось статистически значимо больше женщин с массой тела 60–70 кг, чем в группе ТПБ. В группе ТПБ был статистически значимо больше средний ИМТ (табл. 1) и отмечалось статистически значимо больше женщин с избыточной массой тела (ИМТ > 25 кг/см²), чем в группе БНГ.

Рисунок. Дизайн исследования



В группе БНГ отмечалось статистически значимо больше женщин с отягощенным по онкологии – 47% или сахарному диабету – 44% наследственным анамнезом, чем в группе ТПБ (24 и 14% соответственно).

При анализе соматического здоровья женщин исследуемых групп установлено, что в группе БНГ статистически значимо чаще встречались заболевания щитовидной железы – 31% и пищеварительной системы – 29%; в группе ТПБ статистически значимо чаще встречались гинекологические заболевания – 66% (эндометриоз, аденомиоз – 13%, мастопатия – 11%, миома – 9%, хронический эндометрит – 9%, хронический сальпингоофорит – 7%, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – 4%, другое – 13%), в том числе инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза – 38%, нехарактерные для группы БНГ (11 и 13% соответственно).

В группе ТПБ отмечалось статистически значимо больше женщин, которым проводились лапароскопия – 94%, гистероскопия – 88%, биопсия эндометрия – 83%, по результатам которой имелись сопутствующие изменения – 50%; другие вмешательства – 82%, в том числе лапаротомия – 64%, операции по восстановлению проходимости маточных труб – 33%, операции на шейке матки – 67% в анамнезе, чем в группе БНГ (47, 58, 56, 27, 24, 2, 7 и 24% соответственно), что характерно для патогенеза формирования ТПБ.

В соответствии с анамнестическими данными наличие внематочных беременностей, инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, гинекологических заболеваний, лечебно-диагностических вмешательств на органах малого таза и брюшной полости имело место у 94% пациентов с ТПБ и лишь у 58% с БНГ, у которых вмешательства носили в основном диагностический характер.

В группе БНГ был статистически значимо выше средний возраст менархе, чем в группе ТПБ; при

этом в группе ТПБ отмечалось статистически значимо больше женщин, у которых возраст менархе был меньше 12 лет, чем в группе БНГ (табл. 1). В группе ТПБ была статистически значимо больше средняя длительность менструаций, чем в группе БНГ (табл. 1). В группе БНГ отмечалось статистически значимо больше женщин, имеющих болезненные менструации – 64%, чем в группе ТПБ – 29%. Средняя болезненность менструаций в баллах от 1 до 10 в группе БНГ составляла 5,17 балла, средний диапазон – 4,31–6,03 балла, что соответствует верхней границе умеренной боли (до 5) и нижней границе сильной боли (от 6) (табл. 1). Вероятно, поэтому в группе БНГ отмечалось статистически значимо больше женщин, принимающих препараты при боли во время менструации, чем в группе ТПБ. Патогенетическая связь между первичной дисменореей и БНГ в настоящее время не установлена [14].

Установлены различия между группами БНГ и ТПБ по беременностям, окончившимся родами, в анамнезе – 11 и 21% соответственно; беременностям с неблагоприятным исходом в анамнезе – 44 и 54% соответственно.

В группе БНГ была статистически значимо больше средняя продолжительность половой жизни без предохранения с целью наступления беременности – 5,65 года, чем в группе ТПБ – 4,75 года; при этом в группе БНГ отмечалось статистически значимо больше женщин с продолжительностью половой жизни без предохранения с целью наступления беременности больше 6 лет – 43%, чем в группе ТПБ – 29%. В группе БНГ отмечалось статистически значимо больше женщин, предохранявшихся от беременности до планирования беременности, – 76%, чем в группе ТПБ – 19%, что, вероятно, связано с информированностью пациентов о низкой вероятности наступления самостоятельной беременности при ТПБ.

В группе ТПБ было статистически значимо больше женщин с установленным ранее диагно-

Таблица 1. Средние значения клинических характеристик пациентов групп БНГ и ТПБ

Показатель	БНГ просп. (n=45)	ТПБ (n=45)	Статистическая значимость различий, t*
Возраст женщин, лет	33 (0,76)	33 (0,72)	t<1
Возраст партнера, лет	34 (1,2)	36 (2,28)	t≥2
Масса тела женщин, кг	62,56 (4,06)	69,07 (7,86)	t<2
Рост женщин, см	164,95 (1,74)	167 (2,72)	t<2
ИМТ, кг/см ²	22,85 (1,4)	24,78 (2,7)	t≥2
Возраст менархе, лет	13,31 (0,32)	13 (0,34)	t≥3
Продолжительность цикла, дней	28,04 (0,64)	31,48 (4,16)	t<2
Длительность менструаций, дней	4,69 (0,32)	5,22 (0,04)	t≥3
Болезненность менструаций, баллы от 1 до 10	5,17 (0,86)	–	–
Продолжительность половой жизни без предохранения с целью наступления беременности, лет	5,65 (0,92)	4,75 (0,96)	t≥3

*t<1 – нет статистически значимых различий между группами, вероятность безошибочного прогноза P<68,3%; t<2 – нет статистически значимых различий между группами, вероятность безошибочного прогноза P<95,5%; t≥2 – есть статистически значимые различия между группами, вероятность безошибочного прогноза P≥95,5%; t≥3 – есть статистически значимые различия между группами, вероятность безошибочного прогноза P≥99,7%.

зом (фактором бесплодия) – 100%, чем в группе БНГ – 69%. В группе ТПБ было статистически значимо больше женщин, которые для достижения беременности использовали методы ВРТ в анамнезе – 89%, чем в группе БНГ – 67%. В группе БНГ у 27% пациентов была внутриматочная инсеминация в анамнезе: у 25% она оказалась безрезультатна, у 2% случился выкидыш, при этом длительность до обращения в клинику ЭКО в этой подгруппе составила в среднем 6,33 года. В группе ТПБ отмечалось статистически значимо больше женщин с безрезультатными попытками ЭКО в анамнезе – 54%, чем в группе БНГ – 38%. Не установлено статистически значимых различий в исходах программ ЭКО в анамнезе между группами: частота родов – 4,4 и 5,4%, выкидыша – 2,2 и 5,4%, неразвивающейся беременности – 7 и 5,4%, биохимической беременности – 4,4 и 8% соответственно. В группе ТПБ отмечалось статистически значимо больше женщин с одной попыткой ЭКО в анамнезе – 39%, в группе БНГ – с двумя попытками ЭКО в анамнезе – 36%, для трех и более попыток ЭКО в анамнезе различий между группами не установлено.

Полученные данные объясняются тем, что пациентки с БНГ на протяжении многих лет обследуются, при этом причина бесплодия остается неизвестной, попытки забеременеть самостоятельно или «вылечиться» оказываются безрезультатными, поэтому пациентки поздно обращаются к ЭКО. У пациенток с ТПБ причина бесплодия очевидна, и для них единственный возможный способ достижения беременности – с помощью ЭКО, поэтому пациентки своевременно обращаются за соответствующей помощью.

Показатели состояния овариального резерва – уровень АМГ не менее 1,2 нг/мл и КАФ при УЗИ в фолликулярную фазу не менее 5 у всех пациенток соответствовали значениям, регламентирующим проведение программы ЭКО согласно клиническим рекомендациям. Не установлено статистически значимых различий в средних уровнях АМГ между группами БНГ – 2,44 нг/мл и ТПБ – 2,34 нг/мл. По данным УЗИ в фолликулярную фазу в группе ТПБ было статистически значимо больше женщин с мультифолликулярными яичниками (37%), в группе БНГ – больше женщин с 8–12 антральными фолликулами (31%).

Таким образом, описан «клинический портрет» пациентки с БНГ: женщина 33 лет (партнеру 34 года), массой тела 62,56 кг, ростом 164,95 см, с нормальным ИМТ – 22,85 кг/см², возрастом менархе 13,31 года, продолжительностью цикла 28,04 дня,

длительностью менструаций 4,69 дня, умеренной болезненностью менструаций 5,17 балла, продолжительностью половой жизни без предохранения с целью наступления беременности 5,65 года, с отягощенным по онкологии или сахарному диабету наследственным анамнезом в половине случаев, с заболеваниями щитовидной железы или пищеварительной системы в трети случаев, без инфекционных и неинфекционных гинекологических заболеваний и хирургических вмешательств на органах малого таза и шейке матки, с родами в анамнезе в десятой части случаев, с неблагоприятным исходом беременностей в анамнезе в половине случаев, с установленным ранее диагнозом и двумя попытками ЭКО в анамнезе в двух третях случаев, внутриматочной инсеминацией в анамнезе в трети случаев, с частотой родов в результате ЭКО 4,4–7,4%, с нормальным овариальным резервом по данным АМГ – 2,44 нг/мл и КАФ – 8–12 в фолликулярную фазу.

На втором этапе проведен анализ эмбриологических показателей программ ЭКО у пациенток с БНГ и ТПБ. Согласно полученным средним значениям, в группе БНГ отмечались достаточное количество зрелых ооцитов, нормальная частота оплодотворения и низкая частота бластуляции в программах ЭКО (табл. 2), что позволяет предположить недостаточность бластуляции при БНГ, то есть закономерно низкое соотношение: количество blastocyst/количество оплодотворений (зигот).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтвердили данные ряда источников о более позднем обращении пациенток с диагнозом БНГ в клиники ЭКО и, соответственно, более старшем возрасте женщин [3, 15, 16]. Согласно математической модели, частота ложноположительных диагнозов БНГ после 2 лет регулярной половой жизни возрастает с 10% у женщин моложе 35 лет до 50% у женщин старше 37 лет и составляет более 80% у женщин старше 40 лет [3, 17]. В настоящем исследовании в обеих группах возраст пациенток был ограничен 35 годами; тем не менее, в группе ТПБ было больше женщин моложе 35 лет, чем в группе БНГ (96 и 87% соответственно). Закономерно, что при БНГ пациентки длительно обследовались и лечились другими способами. Вопрос о выжидательной тактике и других методах лечения, прежде всего внутриматочной инсеминации, при БНГ является дискуссионным [9]. Внутриматочная инсемина-

Таблица 2. Средние значения эмбриологических показателей программ ЭКО у пациенток групп БНГ и ТПБ

Показатель	БНГ (n=93, m=108)	ТПБ (n=45, m=49)	Статистическая значимость различий, t
%Зрелых ооцитов*	73,79 (4,44)	75,13 (7,96)	t<1
%Оплодотворения**	76,46 (4,64)	78,09 (7,26)	t<1
%Бластуляции***	45,53 (6,80)	57,31 (11,44)	t>2

* – %Зрелых ооцитов=MII/Получено клеток; ** – %Оплодотворения=Z/MII, *** – %Бластуляции=BL/Z, где MII – зрелые ооциты, Z – зигота, BL – бластоциста.

ция проводилась у 27% пациентов с БНГ и имела низкую эффективность: было достигнуто 2% беременностей, все оказались неразвивающимися.

Определены анамнестические и фенотипические признаки, характерные для пациенток с БНГ. При БНГ отмечалась большая частота заболеваний, которые можно отнести к категории аутоиммунных: заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит) и желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический гастроэнтероколит, дискинезия желчевыводящих путей) – 31 и 29% соответственно; тогда как при ТПБ отмечалась значительная частота гинекологических заболеваний (эндометриоз, аденомиоз, мастопатия, миома, хронический эндометрит, хронический сальпингоофорит, СПКЯ и другие), инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза – 66 и 38% соответственно и хирургических вмешательств (лапароскопия, гистероскопия, биопсия эндометрия, операции по восстановлению проходимости маточных труб, операции на шейке матки и другие) – 94%, как правило, неоднократных, в том числе путем лапаротомии, что обусловило развитие ТПБ. В группе БНГ реже, чем при ТПБ, встречались миома матки (2 и 9% соответственно), малые формы эндометриоза (9 и 13% соответственно), которые теоретически могут быть причиной infertility. Более того, для женщин с БНГ не были характерны избыточная масса тела и другие фенотипические и клинические особенности, такие как поликистозные яичники, гирсутизм, инсулинорезистентность.

В ряде исследований представлены данные о том, что пациенты с БНГ могут иметь сниженные показатели овариального резерва, оцениваемые по уровню АМГ и КАФ в фолликулярную фазу [12, 16, 18]. Настоящее исследование не подтвердило это предположение: согласно полученным данным, овариальный резерв женщин с БНГ не отличался от овариального резерва при ТПБ и соответствовал нормальному для пациенток молодого возраста. Единственным зарегистрированным отличием была тенденция к уменьшению КАФ, что объясняется тем, что среди пациенток с БНГ не было женщин, имеющих поликистозные яичники, в отличие от ТПБ.

Таким образом, пациентки с БНГ вполне благополучны по клинико-анамнестическим характеристикам и параметрам репродуктивной системы, поэтому ответа на вопрос, почему беременность не наступает, на данном этапе работы получено не было.

В связи с этим был исследован эмбриологический этап программ ЭКО. Полученные данные свидетельствуют о том, что при БНГ количество зрелых ооцитов достаточное, частота оплодотворения нормальная, однако частота blastulation низкая, что может являться косвенным признаком нарушения раннего эмбриогенеза и, следовательно, показанием для более раннего использования ЭКО с целью достижения беременности. В литературе представлена ограниченная информация об эмбриологических показателях пациенток с БНГ: имеющиеся данные о том, что при БНГ частота неудач оплодотворения методом ЭКО достигает 43% и превышает частоту неудач оплодотворения методом ЭКО/ИКСИ, противоречивы и не нашли подтверждения

в настоящей работе [19]. В проведенном исследовании в группе БНГ в 67% случаев оплодотворение производилось методом ИКСИ, что в значительной степени отражает общепринятую клиническую практику, однако при сравнении ЭКО и ЭКО/ИКСИ частота оплодотворения была одинаковой.

Результаты данного исследования показали, что статистически значимым отличием эмбриологического этапа программ ЭКО была более низкая частота blastulation у пациенток с БНГ, по сравнению с ТПБ (45,53 и 57,31% соответственно), что может быть обусловлено низким качеством ооцитов и/или генетическими, эпигенетическими факторами, влияющими на процессы раннего эмбриогенеза [19, 20]. Исследование возможных причин и факторов нарушения раннего эмбриогенеза является актуальной задачей современной науки [21–23].

Заключение

В настоящем исследовании определены клинические характеристики и эмбриологические показатели программ ЭКО у женщин с БНГ. Описан клинический портрет пациентки с БНГ и выделены его особенности при сравнении с женщинами, имеющими ТПБ. В качестве конечной точки рассматривалась частота blastulation в программах ЭКО, которая оказалась статистически значимо ниже в группе БНГ.

Полученные данные, демонстрирующие нарушение показателей раннего эмбриогенеза при idiopathic бесплодии, позволяют придерживаться тактики раннего ЭКО у этой категории пациентов.

Литература/References

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil. Steril.* 2020; 113(2): 305-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.014>.
2. ACOG Committee. Infertility workup for the women's health specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(6): e377-84. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003271>.
3. *Buckett W., Sierra S.* The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 39(4): 633-40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.05.023>.
4. National Institute for Health Care Excellence Fertility Problems: Assessment and Treatment NICE Clinical Guidelines [CG156]. United Kingdom: NICE; 2017.
5. *Назаренко Т.А.* Вспомогательная репродукция в клинической практике. Разбор клинических случаев с использованием международных и отечественных рекомендаций. М.: МедКом-Про; 2020. 121с. [Nazarenko T.A. Assisted reproduction in clinical practice. Analysis of clinical cases using international and domestic recommendations. M.: MedKom-Pro; 2020. 121 p. (in Russian)].
6. *Gunn D.D., Bates G.W.* Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertil. Steril.* 2016; 105(6): 1566-74.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.001>.
7. *Nandi A., Gudi A., Shah A., Homburg R.* An online survey of specialists' opinion on first line management options for unexplained subfertility. *Hum. Fertil. (Camb.).* 2015; 18(1): 48-53. <https://dx.doi.org/10.3109/14647273.2014.948081>.

8. Gleicher N., Barad D. Unexplained infertility: does it really exist? *Hum. Reprod.* 2006; 21(8): 1951-5. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/del135>.
9. Abrahami N., Izhaki I., Younis J.S. Do young women with unexplained infertility show manifestations of decreased ovarian reserve? *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(6): 1143-52. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01467-0>.
10. Wang R., Danhof N.A., Tjon-Kon-Fat R.I., Eijkemans M.J., Bossuyt P.M., Mochtar M.H. et al. Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 9(9): CD012692. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012692.pub2>.
11. Tjon-Kon-Fat R.I., Tajik P., Zafarmand M.H., Bendorp A.J., Bossuyt P.M.M., Oosterhuis G.J.E. et al. IVF or IUI as first-line treatment in unexplained subfertility: the conundrum of treatment selection markers. *Hum. Reprod.* 2017; 32(5): 1028-32. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex037>.
12. Киракосян Е.В., Назаренко Т.А., Павлович С.В. Поиск причин формирования нарушений репродуктивной системы: обзор научных исследований. *Акушерство и гинекология.* 2021; 11: 18-25. [Kirakosyan E.V., Nazarenko T.A., Pavlovich S.V. Search for the causes of reproductive system disorders: a research review. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2021; 11: 18-25. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.18-25>.
13. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. WHO; 2010.
14. Madendag I.C., Sahin M.E., Madendag Y., Sahin E., Demir M.B., Ozdemir F. et al. Effect of the anterior uterocervical angle in unexplained infertility: a prospective cohort study. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48(4): 300060519893497. <https://dx.doi.org/10.1177/0300060519893497>.
15. Siristatidis C., Pouliakis A., Sergentanis T.N. Special characteristics, reproductive, and clinical profile of women with unexplained infertility versus other causes of infertility: a comparative study. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020; 37(8): 1923-30. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-01845-z>.
16. Yücel B., Kelekci S., Demirel E. Decline in ovarian reserve may be an undiagnosed reason for unexplained infertility: a cohort study. *Arch. Med. Sci.* 2018; 14(3): 527-31. <https://dx.doi.org/10.5114/aoms.2016.58843>.
17. Vogiatzi P., Pouliakis A., Siristatidis C. An artificial neural network for the prediction of assisted reproduction outcome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(7): 1441-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01498-7>.
18. Bosch E., Alviggi C., Lisi M., Conforti A., Hanyaloglu A.C., Chuderland D. et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Hum. Reprod.* 2021; 36(6): 1469-80. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab065>.
19. Bosselut H., Paulmyer-Lacroix O., Gnisci A., Bretelle F., Perrin J., Courbiere B. Facteurs pronostiques des chances de naissance vivante en fécondation in vitro pour infertilité inexplicée: étude de cohorte. *Gynécol. Obstét. Fertil. Sénol.* 2021; 49 (7-8): 601-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2021.01.002>.
20. Larbuissou A., Raick D., Demelene S., Delvigne A. ICSI diagnostic: a way to prevent total fertilization failure after 4 unsuccessful IUI. *Basic Clin. Androl.* 2017; 27: 18. <https://dx.doi.org/10.1186/s12610-017-0061-z>.
21. Киракосян Е.В., Екимов А.Н., Павлович С.В. Значение ооцитного фактора в развитии бесплодия неясного генеза. *Акушерство и гинекология.* 2022; 1: 14-21. [Kirakosyan E.V., Ekimov A.N., Pavlovich S.V. The significance of the oocyte factor in the development of infertility of unclear genesis. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2022; 1: 14-21. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.14-21>.
22. Mansour R., El-Faïssal Y., Kamel A., Kamal O., Aboulserour G., Aboulghar M. et al. Increased insulin resistance in men with unexplained infertility. *Reprod. Biomed. Online.* 2017; 35(5): 571-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.08.020>.
23. Sfakianoudis K., Maziotis E., Karantzali E., Kokkini G., Grigoriadis S., Pantou A. et al. Molecular drivers of developmental arrest in the human preimplantation embryo: a systematic review and critical analysis leading to mapping future research. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(15): 8353. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms22158353>.

Поступила 05.04.2022

Принята в печать 06.05.2022

Received 05.04.2022

Accepted 06.05.2022

Сведения об авторах:

Киракосян Евгения Валериковна, аспирант, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(916)574-79-63, evgeniya.kirakosyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6021-2449>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Назаренко Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, директор института репродуктивной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)531-44-44, t_nazarenko@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5823-1667>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Бачурин Алексей Владимирович, к.м.н., заведующий лабораторией клинической эмбриологии Научно-клинического отделения ВРТ им. Ф. Паулсена, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, a_bachurin@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3768-7657>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., Ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(495)438-20-88, s_pavlovich@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Автор, ответственный за переписку: Евгения Валериковна Киракосян, evgeniya.kirakosyan@mail.ru

Authors' information:

Evgeniya V. Kirakosyan, Ph.D. student, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(916)574-79-63, evgeniya.kirakosyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6021-2449>, 4 Akademika Oparina str., Moscow 117997, Russia.

Tatyana A. Nazarenko, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Reproductive Medicine, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)531-44-44, t_nazarenko@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5823-1667>, 4 Akademika Oparina str., Moscow 117997, Russia.

Alexey V. Bachurin, Ph.D., Head of the Laboratory of Clinical Embryology, Scientific and Clinical Department of ART named after F. Paulsen, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, a_bachurin@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3768-7657>, 4 Akademika Oparina str., Moscow 117997, Russia.

Stanislav V. Pavlovich, Ph.D., Academic Secretary, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(495)438-20-88, s_pavlovich@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, 4 Akademika Oparina str., Moscow 117997, Russia.

Corresponding author: Evgeniya V. Kirakosyan, evgeniya.kirakosyan@mail.ru