



ISSN 2738-2737



www.ahms.am

#2 | Volume IV / 2024

#2 | Հատոր IV / 2024

# AJHMS

ARMENIAN JOURNAL  
OF HEALTH & MEDICAL SCIENCES

# ԱԲՀՀ

ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅԱՆ  
ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՀԱՆՐԵՍ

## ՄԱՐԴՈՒ ԿԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՏԵՍԱԿԵՏԵՐԸ



*A. Amas*

### MODERN ASPECTS OF HUMAN REPRODUCTION СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

ՀԱՏՈՒԿ ԹՈՂԱՐԿՈՒՄ • SPECIAL EDITION • СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

PREPROOF

PREPROOF

PREPROOF



ՀԱՏՈՒԿ ԹՈՂԱՐԿՈՒՄ  
**Մարդու վերարտադրողականության  
ժամանակակից տեսակետերը**

SPECIAL EDITION

**Modern Aspects of  
Human Reproduction**

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

**Современные аспекты  
репродукции человека**

On the cover is a scene from the ballet «DREAM», depicted in sand animation by artist Anna Amas.

Շապիկին պատկերված է դրվագ «ԵՐԱԶ» բալետից՝ ավագային անիմացիայի տեսքով, որը ստեղծել է նկարչուհի Աննա Ամասը:

На обложке изображена сцена из балета «СОН» в технике песочной анимации, выполненная художницей Анной Амас.



**Հատուկ թողարկման  
խմբագրական կազմ**

Համբարձումյան Է.Մ.  
Տեր-Մինասյան Վ.Ա.  
Խաչատրյան Ս.Գ.  
Աբրահամյան Դ.Օ.  
Վարդանյան Է.Վ.  
Մանվելյան Վ.Լ.  
Կիրակոսյան Ռ.Գ.

**Editorial Board  
of the Special Edition**

Hambardzumyan E.M.  
Ter-Minasyan V.A.  
Khachatryan S.G.  
Abrahamyan D.O.  
Vardanyan E.V.  
Manvelyan V.L.  
Kirakosyan R.G.

**Редакционный совет  
специального выпуска**

Амбарцумян Э.М.  
Тер-Минасян В.А.  
Хачатрян С.Г.  
Абраамян Д.О.  
Вартанян Э.В.  
Манвелян В.Л.  
Киракосян Р.Г.

Дизайн и верстка: Андрей Аствацатрян  
Ձևավորումն ու էջադրումը՝ Անդրեյ Աստվածատրյանի  
Design and Layout by Andrey Astvatsatryan

*The copyright of the materials published in the journal belongs to AJHMS and to the authors. For complete or partial reproduction of the materials or for the use in any other form a permission from the Journal's editorial office is required.*

Ամսագրում հրատարակված նյութերի հեղինակային իրավունքները պատկանում են ԱԲՀՀ-ին և հեղինակներին: Նյութերի ամբողջական կամ մասամբ վերահրատարակման կամ որևէ այլ ձևով օգտագործման համար հանդեսի խմբագրության թույլտվությունը պարտադիր է:

# ПРОДВИЖЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЧЕРЕЗ СОТРУДНИЧЕСТВО И ИННОВАЦИИ

От редакторов специального выпуска

В этом специальном выпуске, посвященном репродуктивному здравоохранению, мы рады представить богатое полотно исследований и идей, охватывающее Европу, включая Швецию, Великобританию, Италию, Израиль и Грецию, а также исследования из России, Узбекистана и, конечно, Армении. Эта коллекция статей не только подчеркивает научные достижения в области репродуктивного здоровья, но и акцентирует внимание на духе сотрудничества, способствующем прогрессу в нашей области.

Особенности такого комплексного явления, как репродуктивное здоровье, диктуют особый подход к подобным изданиям. Это объясняет широкий выбор тем и направлений, начиная от традиционных проблем, касающихся вспомогательных репродуктивных технологий, андрологии, сексопатологии и неинвазивной хирургии, и заканчивая задачами, стоящими перед современной эмбриологией и генетикой. Мы также уделили особое внимание формату представленных статей, стараясь вовлечь как обширные ревью, касающиеся актуальных тем репродуктивного здоровья человека, так и оригинальные научные ста-

ти или описания редких клинических случаев, представляющих интерес для практических врачей.

Признавая важность целостного подхода к репродуктивному здоровью, мы, помимо академических работ, включили сразу два обширных исследования о роли искусства и музыки, а также социально-культурных аспектов в формировании нашего понимания здоровья и благополучия в их глубоком культурном, эмоциональном и социальном контексте. Особо хочется отметить представительность молодых врачей-ученых, привнесших свой вклад, инновационные подходы и энтузиазм в это событие.

Этот выпуск — первый и пока единственный в своем роде, но мы надеемся сделать такие выпуски ежегодными, создавая и поддерживая новую культуру научного общения и развивая ее как важную традицию.

Спасибо всем — ученым, медикам, общественным деятелям и художникам — за проявленную преданность этой жизненно важной работе. Мы с нетерпением ждем плодов наших совместных усилий и продолжения эволюции репродуктивного здоровья и здравоохранения в Армении в ближайшие годы.

**Эдуард Амбарцумян**

д. м. н., профессор.  
Заведующий Кафедрой  
Репродукции человека НИЗ РА.  
Член Комитета по контролю за политикой в области  
репродуктивного здоровья ВОЗ.  
Президент Ассоциации  
репродуктивной медицины Армении



**Ваге Тер-Минасян**

к. м. н.  
Заведующий Кафедрой  
Акушерства и Гинекологии НИЗ РА  
Заведующий отделением хирургической  
гинекологии армяно-американского центра здоровья



<b>Культурно – социальные аспекты репродукции человека .....</b>	<b>7</b>	<b>Эмбриологические аспекты репродукции человека .....</b>	<b>71</b>
Перспективы применения технологий научной музыкотерапии в репродуктивной медицине.....	8	Application of time-lapse technology in Assisted Reproductive Technology (ART) treatments .....	72
Шушарджан С.		Sciorio R.	
<b>Влияние культуры и социальных факторов на репродуктивное здоровье населения Армении: комплексный анализ проблем репродуктивного здоровья и сексуального образования .....</b>	<b>12</b>	<b>Эмбриологические особенности программ экстракорпорального оплодотворения у пациентов с бесплодием неясного генеза .....</b>	<b>82</b>
Мартиросян А.		Киракосян Е.	
<b>Андрологические аспекты репродукции человека .....</b>	<b>21</b>	<b>Хирургические аспекты репродукции человека .....</b>	<b>89</b>
<b>Վարիկոզելլե և պտղաբերություն: Բուժման տակտիկան (Գրականության վերլուծություն) .....</b>	<b>22</b>	<b>Современные аспекты диагностики и лечения полипов эндометрия .....</b>	<b>90</b>
Մաղաբյան Ա.		Фролов В., Тер-Минасян В., Базикян Г., Мокацян Р., Драмбян А., Манвелян В.	
<b>Վազինիզմը որպես անպտղության պատճառ .....</b>	<b>25</b>	<b>К вопросу о внутриматочных спайках: Обзор литературы .....</b>	<b>98</b>
Հակոբյան Ա.		Манвелян В., Тер-Минасян В.	
<b>Вспомогательные репродуктивные технологии .....</b>	<b>29</b>	<b>Генетические аспекты репродукции человека .....</b>	<b>105</b>
<b>ԱՄԲ-ի միջոցով ծնված երեխաների առողջությունը .....</b>	<b>30</b>	<b>Case Report: Preimplantation Genetic Testing as a Basis for Parental Karyotype Correction .....</b>	<b>106</b>
Սարգսյան Ե.		Musatova E., Blagodatskikh K., Shilova N., Markova Zh., Minzhenkova M., Kaimonov V., Pomerantseva E., Isaev A.	
<b>A review of Frozen–thawed cycles in assisted conception .....</b>	<b>36</b>	<b>Роль генов FSHR в развитии эндометриозной болезни: возможности исследований в Узбекистане .....</b>	<b>112</b>
Wakim R.		Караманян А., Пахомова Ж.	
<b>Comprehensive Systematic Review of Hysterosalpingo-Contrast Sonography (HyCoSy) and Hysterosalpingo-Foam Sonography (HyFoSy) .....</b>	<b>47</b>	<b>Онкологические аспекты репродукции человека .....</b>	<b>117</b>
Panayotidis C.		<b>Evaluation of coverage and barriers to cervical cancer screening in Armenia .....</b>	<b>118</b>
<b>Аспирация ооцитов из Дугласова пространства во время экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в случаях преждевременной овуляции у пациенток с низким овариальным резервом (НОР). Описание случая .....</b>	<b>54</b>	Ter-Minasyan V.	
Григорян Р., Амбарцумян Э.		<b>Adverse pregnancy outcome (APO) in 4vHPV vaccinated Armenian cohort. ....</b>	<b>127</b>
<b>Репродуктивный потенциал пар старшего репродуктивного возраста, переживших тяжелую утрату детей в результате военных действий .....</b>	<b>58</b>	Ter-Minasyan V.	
Киракосян Т., Амбарцумян Э.		<b>Efficacy and safety of hpv vaccine: a review of the literature. ....</b>	<b>134</b>
<b>Ռոկոտանսկի-Կուստներ-Մայեր-Հաուզերի համախտանիշ, ԱՄԲ, ձվաբջիջների ստացում լապարոսկոպիկ եղանակով: 2 կլինիկական դեպքերի հակիրճ ներկայացում .....</b>	<b>63</b>	Ter-Minasyan V.	
Հովսեփյան Ի., Աբրահամյան Ա., Ծառուկյան Ա., Յանտուրյան Խ., Համարաթովյան Է.		<b>Перинатальные аспекты репродукции человека .....</b>	<b>141</b>
<b>Стимуляция яичников с прогестинном в программах ЭКО с донорскими яйцеклетками .....</b>	<b>67</b>	<b>Возможные последствия использования подгузников в младенчестве на репродуктивные функции после полового созревания .....</b>	<b>142</b>
Мартиросян Д., Амбарцумян Э.		Гирш Э.	
		<b>Маловодие, как нерешенная проблема современного акушерства .....</b>	<b>147</b>
		Фролов В., Тер-Минасян В., Базикян Г., Мокацян Р., Драмбян А., Манвелян В.	
		<b>Авторы .....</b>	<b>156</b>

КУЛЬТУРНО – СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ  
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

ՄԱՐԴՈՒ ԿԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ  
ՄՇԱԿՈՒԹԱՅԻՆ ԵՎ ՍՈՑԻԱԼԱԿԱՆ ՏԵՍԱԿԵՏԵՐԸ

CULTURAL AND SOCIAL ASPECTS OF HUMAN REPRODUCTION

# ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ НАУЧНОЙ МУЗЫКОТЕРАПИИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

**Шушарджан С.**

*Академия медицинской реабилитации,  
клинической психологии и музыкотерапии  
(Москва, Россия)*

Для корреспонденции:  
e-mail: medart777@yandex.ru

Утѣрцшшшцѣг/Получено/Received 15.09.2024  
Чршѣлпшцѣг/Рецензировано/Accepted 27.09.2024  
Сшщшрцѣг/Опубликовано/Published 15.10.2024

## Аннотация

Данная статья посвящена достижениям научной музыкотерапии — передовому лечебно-профилактическому направлению, раскрывшему основные механизмы влияния музыки на нейроэндокринную систему и жизненно важные органы, в рамках которого созданы уникальные по эффективности методы и технологии, подтвержденные клинически. Рассматриваются возможности применения лечебно-восстановительных ресурсов научной музыкотерапии в репродуктивной медицине.

**Ключевые слова:** музыкотерапия, репродуктивная медицина, акустический, алгоритмы, регуляторы, стресс, бесплодие, психотерапия, аудиовизуальный, Мезо-Форте

## ВВЕДЕНИЕ

Нарушение репродуктивной функции является одной из актуальных проблем, которая по данным ВОЗ негативно влияет на глобальную социально-демографическую ситуацию [1].

Известно, что в лечении бесплодия используются хирургические методы, лекарственная терапия, экстракорпоральное оплодотворение и пр.

Однако при выборе подходов восстановления репродуктивной функции нельзя не учитывать тот факт, что возникновение бесплодия зачастую связано со стрессами, которые могут вызывать различные нейроэндокринные расстройства как у женщин, так и у мужчин [2, 3]. Кроме того, неспособность зачать ребенка часто приводит к вторичным расстройствам психики, что также требует коррекции эмоционального состояния.

Во всех таких случаях показаны методы психотерапии, включая музыкальную терапию, которая по данным отчета ВОЗ, опубликованного в 2019 году, является эффективным средством лечения стрессовых состояний при различных заболеваниях [4]. Это является основанием для применения музыкотерапии в качестве вспомогательного метода восстановления репродуктивной функции.

Выявлено, что музыкотерапия, проводимая бесплодным женщинам, проходящим экстракорпоральное оплодотворение, снижает показатели тревожности и боли, повышая чувство удовлетворенности. При этом отмечена тенденция к увеличению частоты клинической беременности, требующая дополнительных исследований с большим размером выборки [5].

Однако, несмотря на очевидную целесообразность применения, музыкальная терапия делает в репродуктивной медицине только первые шаги, хотя

лечебно-восстановительные ресурсы данного направления имеют большой потенциал.

## КРАТКАЯ ИСТОРИЯ МУЗЫКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

О том, что музыка влияет на человека, было ясно еще древним врачам. Однако, только ко второй половине 20 века произошла полноценная интеграция музыки и медицины, в результате которой появилась новая профессия — музыкальная терапия, получившая государственное признание сперва в США, затем в Англии и Германии [6].

В настоящее время методы музыкотерапии широко применяются в учреждениях многих стран в различных социально значимых областях: психологии, клинической медицине, реабилитационной практике и пр. [6, 7].

При этом в мировой системе сформировалось два основных направления музыкальной терапии: традиционное, основанное на интуитивно-эмпирическом подходе, и доказательно-технологическое, свойственное российской научной школе, истоки которой возникли еще в 19 веке [89,].

Системное развитие научной музыкотерапии началось в России в начале 1990-х годов, с клинических исследований автора данной статьи.

Далее, за три десятилетия целенаправленных исследований был написан целый ряд книг, монографий, учебников, более 450 научных публикаций. Защищены кандидатские и докторские диссертации, получено 11 патентов на изобретения.

В 2003 года после утверждения Минздравом России пособия для врачей «Методы музыкальной терапии», данное направление получило официальное признание и разрешение к применению [10].

С этого же периода времени начали функционировать курсы повышения квалификации по музы-



котерапии для врачей, и курсы профессиональной переподготовки по направлению « Психология, музыкальная терапия» и « Клиническая психология, музыкальная терапия».

Для реализации дистанционных образовательных программ создана цифровая платформа « Doctor Art. online». Доступ открывается - 24 ч./7 дней в неделю посредством сети Интернет. К занятиям можно приступать в любой момент – календарных ограничений нет.

Обучаются курсанты из разных стран. По окончании выдаются российские или европейские дипломы/сертификаты, что зависит от избранной образовательной программы.

### ТЕХНОЛОГИИ НАУЧНОЙ МУЗЫКОТЕРАПИИ

Важнейшим практическим итогом научных исследований явилось открытие в музыке особых акустических структур, названных алгоритмами-регуляторами за возможность управления с их помощью жизненно важными функциями организма. На этой основе разработано более 50 инновационных методов и цифровых технологий музыкотерапии. Рассмотрим те из них, которые могут хорошо вписаться в решение задач репродуктивной медицины

#### Музыкальная аудио психотерапия (АМПТ)

Данный метод является одним из наиболее доступных, и заключается в прослушивании специально разработанных для психотерапии музыкальных программ, записанных на CD или иные цифровые носители (рис. 1).

**Названия программ, которые сегодня применяются более чем в 35 странах мира, говорят сами за себя:**

- № 1 «Антистресс & Бессонница»
- № 2 «Легкое дыхание & Настроение +»
- № 3 «Сосудистая дистония: Гипертония & Гипотония»
- № 4 «Психическое оздоровление и развитие»
- № 5 «Депрессия & Переутомление»
- № 7 «Энергия +»
- № 8 «Терапия страха и тревоги»
- № 9 «Гипертония & Нервное перенапряжение»

При этом АМПТ зарекомендовала себя в клинической практике, как простой и эффективный метод, который может применяться как в индивидуальных, так и в групповых сессиях.

#### Виртуальная музыка-арт-терапия (ВМАРТ)

Это набор из 8 инновационных цифровых аудиовизуальных программ для психотерапии на DVD.

В данной технологии используются одновременно шедевры музыки и живописи, объединенные на основе алгоритмической конгруэнтности.

Показания к применению: хронические стрессы, бессонница и переутомление, депрессивные расстройства, снижение резервных возможностей организма, эмоциональные расстройства, расстройства памяти и развития личности.



Рис. 1. Сессия музыкальной аудио психотерапии



Рис.2. Сессия Мезо-Форте терапии и аппаратно-программный комплекс

Синергия позитивных свойств обеспечивает психологическое оздоровление, эстетическое удовольствие, познание и развитие в рамках одной технологии.

#### Мезо-Форте терапия

Мезо-Форте Терапия (МФТ) относится к высокотехнологичным методам борьбы со стрессами, оздоровления и антивозрастной терапии. Для реализации данной технология используется аппаратно-программный комплекс (рис. 2) с 38 алгоритмически организованными программами цифровой музыкальной терапии [11].

В МФТ впервые были применены синхронные музыкально-акустические воздействия на органы слуха, рефлексогенные зоны головы и кожу.

Получаемые эффекты: оптимизация уровня гормонов в крови, стабилизация эмоционального состояния, разглаживание кожи, активизация внешних и внутренних регенеративных реакций.

#### Специализированные кабинеты цифровой музыка-арт-терапии

Открытие специализированных кабинетов цифровой музыка-арт-терапии в центрах репродуктивного здоровья и других лечебно-профилактических учреждениях позволяет оказывать высокоэффективные услуги психологической помощи и восстановительного лечения (рис. 3).

##### Техническое обеспечение:

- Компьютеризированное рабочее место
- Набор цифровой психотерапии «Музыка здоровья»
- Аппаратно-программный комплекс « Мезо-Форте»
- Набор « Виртуальная музыка-арт-терапия»
- Аудиовизуальная система



Рис. 3. Кабинет цифровой музыка-арт-терапии

Базовый перечень оборудования и программ кабинета может варьировать в зависимости от профиля конкретного учреждения.

### Музыкально-акустические биотехнологии

Во второй половине XX столетия появились доказательства влияния музыки не только на жизненно важные органы и системы, но также на клеточные структуры.

Так родилось новое научное направление под названием клеточная акустика. Этот термин был предложен в 1999 году. В длительной серии экспериментов (199–62022), на разных моделях клеточных культур *in Vitro* нами было показано, что акустические сигналы в состоянии как активизировать, так и подавлять жизнедеятельность клеток [12]. Установлено, что отдельные виды музыкальных воздействий, названные генетически аффилированными, активируют ДНК структуры и вызывают пролиферацию клеток.

Данные результаты позволяют предполагать, что акустические биотехнологии могут оказаться весьма полезными в репродуктивной медицине.

В 2018 году шведские ученые показали существование в хвостовой части сперматозоида спиральной

антенны, способной обеспечивать ему резонансное взаимодействие с окружающей средой для обхождения препятствий и пр. [13].

Уже появились первые работы, подтверждающие возможность активизации спермы с помощью ультразвуковых воздействий [14].

Одной из перспективных дальнейших разработок представляется изучение возможности применения генетически аффилированных музыкальных воздействий для интенсификации скрытых репродуктивных потенциалов сперматозоидов.

### Выводы

Научная музыкотерапия обладает эффективными, клинически доказанными лечебно-восстановительными ресурсами, а также международным признанием, подтверждением которого являются многочисленные зарубежные публикации, индексируемые в системах Scopus и Web of Science, выпущенные в авторитетных издательствах Германии, Норвегии, Италии, Гонконга, Канады, Великобритании, США, в числе которых Springer Nature, Chapman and Hall/CRC и др.

Данный положительный опыт может быть, безусловно, распространен на решение актуальных проблем репродуктивного здоровья.

При этом если в основе бесплодия лежат психогенные факторы, технологии научной музыкотерапии могут играть роль основного, в других случаях — вспомогательного метода лечения, который, тем не менее, может эффективно сочетаться с лекарственными, а также любыми другими способами восстановления репродуктивной функции, усиливая на выходе общие клинические результаты.

Интеграция науки, музыкального искусства и цифровых технологий открывает многообещающие перспективы для медицины вообще и репродуктивной медицины в частности, давая новую надежду на избавление от бесплодия парам, столкнувшимся с этой проблемой.

### PROSPECTS FOR APPLICATION OF SCIENTIFIC MUSIC THERAPY TECHNOLOGIES IN REPRODUCTIVE MEDICINE

Shushardzhan S.V.

Academy of Medical Rehabilitation, Clinical Psychology and Music Therapy (Moscow, Russia)

#### Abstract

This article is devoted to the achievements of scientific mu-

sic therapy—an advanced therapeutic and preventive direction that has revealed the main mechanisms of the influence of music on the neuroendocrine system and vital organs, within the framework of which unique methods and technologies have been created in terms of effectiveness, confirmed clinically. The possibilities of using the therapeutic and restorative resources of scientific music therapy in reproductive medicine are considered.

ԳԻՏԱԿԱՆ ԵՐԱԺՇՏԱԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ԿԻՐԱՄԱՆ  
ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐԸ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՆԵՐԸ  
ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ

**Շուշարձան Ս.Վ.**

Բժշկական վերականգնողական, կլինիկական հոգեբանության և երաժշտական թերապիայի ակադեմիա, Մոսկվա, Ռուսաստան.

**Ամփոփըզգիր**

Այս հոդվածը նվիրված է գիտական երաժշտական

թերապիայի ձեռքբերումներին՝ առաջադեմ թերապևտիկ միջոց և կանխարգելիչ ուղղություն, որը բացահայտել է երաժշտության վրա ազդեցության հիմնական մեխանիզմները նեյրոէնդոկրին համակարգ և կենսական օրգաններ, որոնց շրջանակներում եզակի մեթոդներ և ստեղծվել են արդյունավետության առումով տեխնոլոգիաներ՝ հաստատված կլինիկորեն: հնարավորությունները վերարտադրողականության մեջ գիտական երաժշտաթերապիայի բուժական և վերականգնողական ռեսուրսների օգտագործման մասին դեղորայքը համարվում է.

**Список литературы**

1. Ресурс ВОЗ [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility].
2. Сапольски, Р.М. Психология стресса / Роберт Сапольски; перевод с английского под редакцией профессора Е. И. Николаевой. - 3-е изд. - Санкт-Петербург [и др.]: Питер, 2019. -480 с.
3. Смелышева Л.Н., Кайгородцев А.В., Киселева М.М. и др. Влияние эмоционального стресса на показатели репродуктивной функции у студенток // Человек. Спорт. Медицина. -2016. - Т. 1, № 1.
4. Eliamar Aparecida de B. Fleury, Mario S. Approbato, Tatiana M. da Silva, Monica Canedo S. Maia. Music therapy in stress: proposal of extension to Assisted Reproduction. Federal University of the State of Goiás (UFG). Laboratory of Human Reproduction of Hospital das Clínicas -Goiânia (GO) - Brazil JBRA Assisted Reproduction 2014; 18(2):55-61 doi:10.5935/1518-0557.20140006
5. Mahmoud, M. Y., Labib, K., Sileem, S. A., Mustafa, F. A., Hamed, W. M., Abd Elhamid, A., ... Mohammed, H. M. (2021). The impact of music therapy on anxiety and pregnancy rate among infertile women undergoing assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 43(2), 205–213. https://doi.org/10.1080/0167482X.2021.1977277
6. Шушарджан С.В. Руководство по музыкотерапии. – М., Медицина, 2005. – С. 478.
7. Giordano F., Scarlata E., Baroni M., Gentile E., Puntillo F., Brienza N., Gesualdo L. Receptive music therapy to reduce stress and improve wellbeing in Italian clinical staff involved in COVID-19 pandemic: A preliminary study. *The Arts in Psychotherapy*. 2020, 70, September 2020, 101688/Received 16 June 2020, Revised 8 July 2020, Accepted 11 July 2020, Available online 15 July 2020. URL: https://doi.org/10.1016/j.aip. 2020. 101688.
8. Бехтерев В. М. Вопросы, связанные с лечением и гигиеническим значением музыки // Обозрение психиатрии, неврологии и экспериментальной психологии. Петроград: Изд-во К.Л. Риккера, 1916. № 4. С. 105–124.
9. Догель И.М. Влияние музыки на человека и животных. - Казань, изд-во Дуб-ровина, 1888, 6с.
10. Разумов А.Н., Шушарджан С.В. Методы музыкальной терапии (пособие для врачей). – М., изд. РНЦБМ и КМЗ РФ, 2002. – С. 29
11. Shushardzhan, S.V., Petoukhov, S.V. Engineering in the scientific music therapy and acoustic biotechnologies. In: Hu Z., Petoukhov S., He M. (eds) *Advances in Artificial Systems for Medicine and Education III*. AIMEE 2019. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2020; 1126:273–282. Springer, Cham.
12. Шушарджан С.В., Еремина Н.И. О влиянии музыкально-акустических воздействий на клеточный иммунитет и перспективах биоакустических технологий // Медицина и Искусство. 2023. №. 3. С.94-107. DOI: https://doi.org/10.60042/2949-2165-2023-1-3-94-107 [Shushardzhan S. V., Eremina N. I. Influence of musical-acoustic impacts on cellular immunity and the prospects of bioacoustic technologies // *Medicine and Art*. 2023. №. 3. pp. 94-107. DOI: https://doi.org/10.60042/2949-21652023-1-3-94-107].

# ВЛИЯНИЕ КУЛЬТУРЫ И СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ АРМЕНИИ: комплексный анализ проблем репродуктивного здоровья и сексуального образования

**Армен Мартиросян**

Кафедра рекламы. Институт Рекламы,  
Медиа и Кино Русско-Армянского (Славянского) уни-  
верситета (г. Ереван, РА)

Для корреспонденции:  
e-mail: ceo@antares.am

Ներկայացվեց/Получено/Received 17.09.2024

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 22.09.2024

Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## Абстракт

Данная статья представляет собой комплексный анализ влияния культурных и социальных факторов на репродуктивное здоровье населения Армении. В работе рассматриваются глубоко укоренившиеся гендерные стереотипы, проблемы сексуального образования и их влияние на здоровье и социальное положение женщин. Исследуются вопросы селективных аборт, бесплодия и доступности медицинских услуг. Особое внимание уделяется социально-экономическим факторам, влияющим на доступ к здравоохранению в городских и сельских районах. На основе актуальных исследований и статистических данных предлагаются рекомендации по улучшению ситуации в области репродуктивного здоровья, образования и гендерного равенства в Армении.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, гендерные стереотипы, сексуальное образование, селективные аборт, бесплодие, Армения, культурные факторы, доступ к здравоохранению.

## ВВЕДЕНИЕ

Культурные традиции, социальные нормы и уровень образования играют ключевую роль в формировании здоровья населения [1]. Особенно ярко это проявляется в сфере репродуктивного здоровья и сексуального образования [2]. Данная статья представляет собой углубленный анализ ситуации в Армении, где традиционные ценности, недостаточное внимание к сексуальному просвещению и ряд социально-экономических факторов создают комплекс проблем в области здравоохранения и гендерного равенства [3].

Согласно исследованию Bloom et al. (2015)[17], улучшение репродуктивного здоровья и достижение гендерного равенства может иметь значительное положительное влияние на производительность труда, демографическую ситуацию и, как следствие, экономический рост страны. Однако точные оценки для Армении требуют дополнительных исследований, учитывающих специфику страны.

## КУЛЬТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ

Культурные особенности общества могут оказывать значительное влияние на здоровье населения. Более того, гендерные нормы и стереотипы часто влияют на доступ к адекватному питанию и меди-

цинской помощи, что особенно важно в контексте репродуктивного здоровья. Один из ярких примеров такого влияния - использование угроз медицинскими процедурами для воспитания детей.

Рассмотрим последствия фразы: “*Будь послушным, иначе придёт врач и сделает укол*”.

### Негативные последствия:

#### 1. Искаженное восприятие образа врача:

- У детей может сформироваться страх и недоверие к врачу.
- Врач воспринимается как карательная фигура, а не как помощник.

#### 2. Тенденция избегать медицинской помощи:

- Во взрослом возрасте может возникнуть стремление избегать посещения врача, даже при серьёзных проблемах со здоровьем.
- Игнорирование профилактических медицинских осмотров.

#### 3. Ошибочное представление о медицинских процедурах:

- Укол (и, возможно, другие медицинские вмешательства) воспринимается как наказание, а не как лечение.
- Может привести к отрицательному отношению к вакцинации.

#### 4. Психологическое воздействие:

- Может вызывать необоснованные страхи и тревоги.
- Способствует возникновению стрессовых состояний в медицинских учреждениях.

#### 5. Безответственное отношение к собственному здоровью:

- Может сложиться мнение, что проблемы со здоровьем — это “наказание” за плохое поведение.
- Снижает мотивацию заботиться о собственном здоровье.

#### 6. Влияние на отношения между родителями и детьми:

- Может подорвать доверие к родителям.
- Создаёт модель управления ребёнком через манипуляцию и запугивание.

#### 7. Долгосрочные последствия для общества:

- Способствует распространению медицинской безграмотности.
- Может привести к общественным проблемам здравоохранения, связанным с распространением предотвратимых заболеваний.

В ходе интервью с женщинами из сельских районов было установлено, что многие из них сталкиваются с культурными барьерами, которые мешают им получать доступ к качественному медицинскому обслуживанию. Одна из респондентов отметила: «Я боюсь идти к врачу из-за того, что скажет моя семья, и боюсь осуждения со стороны общины».

#### Рекомендации:

- Объяснять детям роль врача как помощника и целителя.
- Использовать методы позитивного поощрения вместо запугивания.
- Обучать родителей и педагогов негативному воздействию подобных выражений.
- Проводить в школах программы по здравоохранению.
- Формировать позитивный образ врачей в СМИ и общественной пропаганде.

Такой подход может помочь сформировать более здоровое и образованное общество, в котором люди доверяют врачам и ответственно относятся к своему здоровью.

#### Гендерные стереотипы

В армянском обществе сохраняются сильные гендерные стереотипы, которые оказывают значительное влияние на репродуктивное поведение и здоровье населения. Предпочтение рождения мальчиков: Это явление глубоко укоренено в культуре и приводит к ряду негативных последствий, включая селективные аборт и психологическое давление на женщин [8].

#### Экономические последствия гендерных стереотипов включают:

- Ограниченное участие женщин в рабочей силе, что снижает общую производительность экономики.
- Недоиспользование человеческого капитала, когда образованные женщины не могут полностью реализовать свой потенциал на рынке труда.

**Практика наречения девочек специфическими именами.** После рождения нескольких девочек подряд родители могут дать новорожденной дочери имя, выражающее желание рождения сына. Например: Бавакан (“достаточно”), Вэрджин (“последняя”), Вштуни, Вштик (“горе, печаль”), Heriqnaz (“хватит нежности, грации, шарма”) Heriq, Heriqa, Heriqe, Hireq (“достаточно”), Тамам (“хватит”).

**Практика наречения мальчиков специфическими именами.** После рождения нескольких девочек подряд родители могут дать новорожденному мальчику имя, выражающее получение подарка (например, от Бога). Например: Нвер (“подарок”).

Эта практика отражает культурное давление и может негативно влиять на самооценку и психологическое благополучие девочек.

#### Обряд красного яблока в Армении:

##### традиция и её влияние на положение женщин

Обряд красного яблока (“Кармир хндзор”) - древняя армянская свадебная традиция, символизирующая непорочность невесты и плодородие [9].

##### Психологические последствия

- Давление на женщин: Обряд может создавать значительное психологическое давление, связанное с ожиданиями сохранения девственности до брака.
- Стресс и тревога: Женщины могут испытывать сильный стресс перед свадьбой, боясь не соответствовать ожиданиям.
- Самооценка: Традиция может влиять на самооценку женщин, сводя их ценность к физической чистоте.
- Двойные стандарты: Отсутствие подобных требований к мужчинам может вызывать чувство несправедливости.

##### Социальные последствия

- Гендерное неравенство: Обряд укрепляет традиционные гендерные роли и может способствовать неравенству.
- Социальное давление: Женщины могут подвергаться осуждению общества в случае несоответствия ожиданиям.
- Ограничение свободы: Традиция может ограничивать свободу выбора и самовыражения женщин.
- Семейные отношения: Может создавать напряжённость в отношениях с семьёй мужа.
- Образование и карьера: Акцент на браке и девственности может отвлекать от других аспектов развития женщин.

##### Современные тенденции

- Изменение значения: В городах обряд часто воспринимается символически, без строгой интерпретации.
- Отказ от традиции: Некоторые пары отказываются от обряда, считая его устаревшим.
- Общественная дискуссия: растёт обсуждение влияния подобных традиций на гендерное равенство.
- Законодательные изменения: Усиление законов о гендерном равенстве может влиять на восприятие традиции.

### Дополнительные аспекты гендерного неравенства

Существует явное противоречие в социальных ожиданиях относительно сексуального опыта мужчин и женщин до брака. Молодым мужчинам позволено иметь сексуальные отношения до брака, чтобы “определиться с выбором”, в то время как от женщин ожидается сохранение девственности. Это создаёт ряд проблем:

- Женщины лишены возможности узнать о своей сексуальной совместимости с партнёром до брака.
- Отсутствие сексуального опыта может привести к проблемам в интимной жизни после замужества, таким как дискомфорт во время полового акта, невозможность достижения оргазма и т.д.
- Женщины могут оказаться неудовлетворёнными другими аспектами совместной жизни, которые трудно оценить без опыта близких отношений.
- Многие девушки обращаются за гинекологической помощью для восстановления девственной плевы с целью избежать социальной стигматизации, даже в случаях, когда половой контакт до брака был с их будущим супругом.

Эти двойные стандарты отражают глубоко укоренившееся гендерное неравенство в обществе. Празднование Международного женского дня 8 марта в его современной интерпретации (а не в изначальном смысле) также может рассматриваться как проявление этого неравенства, поскольку оно подчёркивает, что общество “вспоминает” о женщинах лишь один день в году.

### Положение незамужних женщин

Традиционное армянское общество оказывает значительное давление на незамужних женщин, что создаёт ряд проблем [6].

- **Социальная стигматизация.** Незамужние женщины часто сталкиваются с осуждением и давлением со стороны общества.
- **Ограниченный доступ к репродуктивным технологиям.** До последнего времени одинокие женщины, желающие иметь ребёнка, сталкивались с правовыми и социальными барьерами. В этом вопросе, однако, в последние годы были достигнуты значительные успехи: для одиноких женщин, желающих иметь ребенка приняты ряд законодательных актов, а также даже финансирование процедур, связанных с вспомогательными репродуктивными технологиями.
- **Психологические проблемы.** Постоянное давление может приводить к стрессу, депрессии и другим психологическим расстройствам.

### Сексуальное образование

Ситуация с сексуальным образованием в Армении остаётся проблематичной [2].

- **Отсутствие или недостаточность сексуального просвещения в школах.** Многие школы не включают комплексное сексуальное образование в учебную

программу. Международный опыт показывает, что программы комплексного сексуального образования, реализованные в странах с подобными культурными барьерами (например, Грузия и Азербайджан), привели к значительному снижению числа подростковых беременностей и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Введение таких программ в армянские школы могло бы улучшить понимание вопросов репродуктивного здоровья среди молодёжи.

- **Культурные табу.** Обсуждение сексуальности и репродуктивного здоровья часто считается неприемлемым в обществе.
- **Нежелание учителей обсуждать тему “Размножение”.** При преподавании предмета “Анатомия человека” учителя часто избегают подробного обсуждения репродуктивной системы и сексуального здоровья.
- **Проблемы с повышением квалификации учителей.** На курсах по повышению квалификации учителей, когда речь заходит о проблемах сексуального воспитания и размножения, учителя часто находят причины для отсутствия на занятиях.
- **Ограниченность предмета “Здоровый образ жизни”.** Школьники проходят этот предмет с 2010 года, однако отсутствуют учебные пособия, а преподают его в основном учителя физкультуры, чей образовательный и педагогический уровень может быть недостаточным для данной темы.

### Источники сексуального образования:

- Для старшего поколения основными источниками информации были двор, улица, для некоторых – медицинские энциклопедии.
- Для нынешнего поколения – интернет, где подавляющее большинство материала имеет антипедагогический характер, для некоторых – школа, но не класс, двор, улица.

Важно отметить, что в обоих случаях обучение любви как эмоциональной связи часто отсутствует. Вместо этого молодые люди получают искажённые представления о половом акте, что может негативно влиять на их будущие отношения и сексуальное здоровье.

ЮНЕСКО подчеркивает важность комплексного сексуального образования: “Эффективные программы сексуального образования могут:

- Повысить грамотность и показатели в сфере интимного здоровья.
- Уменьшить сексуальное рискованное поведение.
- Снизить дискриминацию и способствовать уважительным отношениям” [2].

### ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

#### Вагинизм

Согласно данным ВОЗ и Международной ассоциации по сексуальному здоровью, вагинизм затрагивает около 7% женщин репродуктивного возраста по всему миру. Распространённость: Точная статистика

по Армении отсутствует, но проблема считается достаточно распространенной среди молодых женщин.

**Причины:**

- Психологические травмы
- Недостаточное сексуальное образование
- Культурные табу
- Страх перед половым актом.

**Последствия:**

- Проблемы в интимной жизни
- Бесплодный брак и развитие психологических проблем у партнера
- Психологический дистресс. Психосоциальные последствия вагинизма включают высокий уровень тревожности и депрессии среди женщин, что также оказывает негативное влияние на их отношения с партнёром.

**Профилактика инфекции гениталий**

Современные методы профилактики, такие как вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), могут существенно снизить риск развития рака шейки матки. Внедрение образовательных программ по вакцинации также является важным шагом в профилактике инфекций.

**Причины:**

- небезопасные условия половой близости: В сельских условиях интимная близость может происходить в неподходящих местах (поле, хлев), что повышает риск инфекций.

**Последствия:**

- Повышенный риск развития рака шейки матки
- Проблемы с зачатием.

**Селективные аборты**

Практика прерывания беременности по признаку пола плода является серьезной проблемой в Армении [6]. Михаэль и соавторы отмечают: “Наш анализ показывает, что соотношение полов при рождении в Армении, Азербайджане и Грузии явно искажено в пользу мальчиков” [10].

**Масштаб проблемы:**

- По данным ООН, соотношение полов при рождении в Армении составляет 111-114 мальчиков на 100 девочек (при нормальном соотношении 102-106 мальчиков на 100 девочек) [19].
- Армения занимает третье место в мире по количеству селективных абортов на душу населения, уступая только Китаю и Азербайджану. Для сравнения, в соседней Грузии ситуация улучшилась благодаря законодательным мерам и образовательным программам” [16].
- Гегаркуникский марз (регион) занимает первое место в мире по этому показателю.

**Статистика и прогнозы:**

- Согласно экспертным анализам 2011-2017 гг., Армения ежегодно теряет 1400-2000 новорожденных девочек в результате селективных абортов.
- Согласно исследованию, проведенному UNFPA, прогнозируемое сокращение численности населе-

ния Армении на 93,000 человек к 2060 году из-за селективных абортов может иметь серьезные демографические и экономические последствия [12].

**Причины:**

- Культурное предпочтение сыновей
- Экономические факторы
- Примечательно, что решение о селективном аборте часто принимается самими женщинами.

**Последствия:**

- Демографический дисбаланс
- Психологические травмы для женщин
- Этические проблемы

**Социальные проблемы:**

- Рост преступлений против половой неприкосновенности и свободы
- Увеличение числа одиноких мужчин
- Нарушение “брачного рынка” страны
- Откладывание браков и увеличение уровня холостяков среди мужчин.

**Бесплодие**

Проблема бесплодия становится все более актуальной в Армении. Как отмечает Амбарцумян: “Проблема бесплодного брака с глубокой древности волновала людей и до сих пор остается одной из самых актуальных в современной медицине. Быстрый прогресс репродуктивной медицины получила в связи с широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). За последние два десятилетия малодоступные и уникальные методики и технологии, внедренные в наиболее развитых странах, быстро завоевали практически весь мир” [15].

Современные методы лечения бесплодия, такие как вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), стали более доступными благодаря государственной поддержке. С 2020 года государство финансирует процедуры ЭКО для пар с диагнозом “бесплодие”, что привело к увеличению успешных случаев рождения детей. Согласно данным Министерства здравоохранения Армении, уровень успеха ВРТ в Армении сопоставим с международными стандартами.

**Распространенность:**

- Точная статистика отсутствует, но наблюдается тенденция к увеличению числа случаев бесплодия.
- По последним данным, уровень бесплодия среди женщин в стране составляет около 16.8%, что выше кризисного уровня 15%, установленного Всемирной организацией здравоохранения [19].

**Причины:**

- Последствия абортов
- Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП)
- Экологические факторы
- Отложенное деторождение.

**Социальные последствия:**

- Проблемы в браке
- Экономические трудности, связанные с лечением
- Психологический стресс. Бесплодие вызывает высокий уровень стресса и депрессии как у женщин,

так и у мужчин. Социальные ожидания и культурные нормы только усугубляют эту проблему. Многие пары обращаются за помощью к психологам и проходят курсы психотерапии, чтобы справиться с эмоциональным бременем бесплодия.

Высокий уровень бесплодия в Армении может быть частично связан с особенностями национальной кухни, которая богата белками, жирами и солью, а также с чрезмерным употреблением крепких алкогольных напитков. В социальном поведении, как среди мужчин, так и женщин, особенно в отношении курения, наблюдаются положительные изменения благодаря жестким мерам правительства, направленным на запрет рекламы табачных изделий и ограничение курения в общественных местах. В сознание части населения, особенно в городах, постепенно внедряются элементы здорового образа жизни, такие как посещение спортивных залов, занятия аэробикой, йогой, джоггингом и другими формами физической активности.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) в Армении сталкиваются в большей степени с социальными и культурными предубеждениями, нежели с религиозными, поскольку позиция Армянской апостольской церкви в отношении ВРТ достаточно лояльна. Эти предубеждения связаны с восприятием ЭКО как “искусственного” метода зачатия, что порождает сомнения относительно здоровья будущего ребёнка и возможных генетических отклонений. В некоторых семьях существуют опасения по поводу возможной огласки факта, что ребёнок был зачат с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. По их мнению, “неестественное” происхождение ребёнка может негативно отразиться на его восприятии в обществе. Использование донорских гамет (спермы или яйцеклеток) вызывает обеспокоенность по ряду вопросов, включая идентичность ребёнка, моральные аспекты генетического родства, ценности семейных отношений и даже нравственные качества донора, который “легко” предоставил свой генетический материал незнакомой паре. Некоторые семьи, пользующиеся услугами суррогатного материнства, имеют те же опасения размывания традиционных понятий семьи, что и в случаях с донорскими гаметам. Вдобавок, такие семьи также испытывают тревогу о возможной эмоциональной привязанности суррогатной матери к ребёнку, что порождает опасения относительно последствий ее вовлечения в интимные семейные отношения.

Следует также отметить, что одной из особенностей репродуктивного здравоохранения в Армении до недавнего времени было восприятие ВРТ как медицины, доступной лишь для состоятельных слоёв населения. Однако законодательные изменения, предусматривающие государственную поддержку для всех семей, страдающих бесплодием и нуждающихся в дорогостоящих технологиях, существенно изменили эту ситуацию. Введение финансовой помощи значительно увеличило обращаемость населения

в соответствующие центры репродуктивного здоровья, сделав ВРТ доступными для более широких слоёв общества [15].

Таким образом как культурные особенности общества влияют на те или иные аспекты репродуктивного здоровья, так и уровень развития медицины, особенно связанных с репродуктивным здоровьем человека, оказывают влияние на сознание людей, формируют новые отношения к тем или иным новым технологиям.

#### Экономические аспекты лечения бесплодия:

- Государственное финансирование процедур ЭКО с 2020 года представляет собой существенные расходы для системы здравоохранения.
- Успешное лечение бесплодия может иметь положительные долгосрочные экономические эффекты, включая улучшение демографической ситуации и потенциальное увеличение рабочей силы.

#### Психическое здоровье и репродуктивные проблемы

Репродуктивные проблемы могут оказывать значительное влияние на психическое здоровье:

- Стресс и депрессия, связанные с бесплодием, могут снижать производительность труда.
- Психологические проблемы, вызванные давлением общества в отношении репродуктивных вопросов, могут приводить к долгосрочным негативным последствиям для здоровья и экономической активности.

Экономические последствия включают потенциальное снижение производительности труда, увеличение расходов на здравоохранение и возможное снижение экономической.

#### Доступность медицины и социально-экономические факторы

Доступ к медицинским услугам в Армении существенно различается в зависимости от ряда факторов: физическая доступность, наличие услуг и финансовая доступность. Это указывает на существование значительного неравенства в сфере здравоохранения, особенно между городским и сельским населением, а также между различными социально-экономическими слоями общества.

По данным Всемирного банка, расходы на здравоохранение в Армении составляли 1.4% ВВП в 2018 году, что значительно ниже среднего показателя по региону” [18].

#### Экономические последствия проблем репродуктивного здоровья

Проблемы репродуктивного здоровья в Армении имеют значительные экономические последствия, которые затрагивают различные аспекты общества и экономики страны:

#### Демографические изменения и экономический рост:

- Селективные аборты и низкая рождаемость могут



привести к старению населения, увеличивая нагрузку на систему здравоохранения и пенсионную систему.

- Прогнозируемое сокращение численности населения Армении может привести к уменьшению рабочей силы и потенциальному снижению экономического роста.

**Расходы на здравоохранение:**

- Лечение последствий небезопасных абортов и ИППП увеличивает нагрузку на систему здравоохранения.
- Инвестиции в профилактику и раннее выявление проблем репродуктивного здоровья могут снизить долгосрочные расходы на здравоохранение.

**Производительность труда:**

- Проблемы с репродуктивным здоровьем могут приводить к снижению производительности труда из-за пропусков работы и психологического стресса.
- Улучшение репродуктивного здоровья может повысить участие женщин в рабочей силе и их производительность.

**Затраты на лечение бесплодия:**

- Высокая стоимость лечения бесплодия, включая процедуры ЭКО, создает значительное финансовое бремя для семей и государства.
- Государственное финансирование процедур ЭКО с 2020 года представляет собой существенные расходы для системы здравоохранения, но может иметь долгосрочные экономические выгоды.

**Влияние недостаточного сексуального образования:**

- Отсутствие адекватного сексуального образования может приводить к увеличению случаев нежелательной беременности и ИППП, что влечет за собой дополнительные расходы на здравоохранение и социальное обеспечение.
- Инвестиции в образовательные программы могут быть экономически эффективными в долгосрочной перспективе.

В Нидерландах, где внедрена комплексная программа сексуального образования, уровень подростковых беременностей составляет 4 на 1000, в то время как в Армении этот показатель – 24 на 1000 [20].

**Гендерное неравенство и экономика:**

- Гендерные стереотипы и неравенство могут ограничивать участие женщин в рабочей силе, что негативно влияет на экономический рост и развитие страны.
- По данным McKinsey Global Institute, достижение гендерного равенства может значительно увеличить глобальный ВВП [7].

**Социально-экономические последствия демографического дисбаланса:**

- Нарушение соотношения полов из-за селективных абортов может привести к социальным проблемам, которые в свою очередь могут иметь экономические последствия, такие как увеличение расходов на социальное обеспечение и правоохранительные органы.

**Экономическая эффективность профилактических мер:**

- Инвестиции в профилактику заболеваний, связанных с репродуктивным здоровьем (например, вакцинация против ВПЧ), могут быть более экономически эффективными в долгосрочной перспективе, чем лечение уже возникших заболеваний.

### ПЕРЕДОВЫЕ КУЛЬТУРНЫЕ ПРАКТИКИ В ОБЛАСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ИЗ ДРУГИХ СТРАН

Многие страны разработали эффективные культурные подходы к улучшению репродуктивного здоровья, которые могут быть адаптированы для Армении:

- **Нидерланды:** Известны своим открытым подходом к сексуальному образованию. Программа “Lang Leve de Liefde” (Да здравствует любовь) интегрирует сексуальное образование в школьную программу с раннего возраста, что привело к одному из самых низких уровней подростковой беременности в мире [4].
- **Швеция:** Внедрила политику отпуска по уходу за ребенком, который могут брать оба родителя. Это способствует гендерному равенству и улучшает репродуктивное здоровье, снижая стресс, связанный с балансом работы и семьи. В Швеции политика отпуска по уходу за ребенком, который могут брать оба родителя, привела к увеличению участия женщин в рабочей силе [5].
- **Япония:** Несмотря на консервативную культуру, успешно внедрила программы скрининга рака шейки матки, адаптированные к местным культурным нормам, что привело к значительному снижению смертности от этого заболевания [11].
- **Руанда:** После геноцида страна успешно внедрила программу планирования семьи, адаптированную к местной культуре. Использование общинных медицинских работников и вовлечение религиозных лидеров помогло преодолеть культурные барьеры [14].
- **Иран:** Несмотря на консервативную культуру, страна успешно внедрила программу планирования семьи, которая включает обязательные курсы по репродуктивному здоровью для пар перед браком [21].

### ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ТЕКУЩИХ ТЕНДЕНЦИЙ В РЕПРОДУКТИВНОМ ЗДОРОВЬЕ

Текущие тенденции в репродуктивном здоровье Армении могут иметь значительные долгосрочные экономические последствия:

- **Демографические изменения.** Селективные аборты и низкая рождаемость могут привести к старению населения. Это может увеличить нагрузку на систему здравоохранения и пенсионную систему, потенциально снижая экономический рост.
- **Продуктивность рабочей силы.** Улучшение репродуктивного здоровья может повысить произ-

водительность труда. Например, снижение числа нежелательных беременностей может позволить женщинам дольше оставаться на рынке труда.

- **Расходы на здравоохранение.** Инвестиции в профилактику и раннее выявление проблем репродуктивного здоровья могут снизить долгосрочные расходы на здравоохранение.
- **Человеческий капитал.** Улучшение репродуктивного здоровья и планирования семьи может позволить семьям инвестировать больше ресурсов в образование и здоровье каждого ребенка, повышая качество человеческого капитала.
- **Гендерное равенство и экономический рост.** Преодоление гендерных стереотипов и улучшение репродуктивного здоровья женщин может привести к большему участию женщин в экономике, что по данным McKinsey Global Institute, в их сценарии полного потенциала, где женщины участвуют в экономике наравне с мужчинами, мировая экономика могла бы вырасти на 26% к 2025 году, что добавило бы до 28 триллионов долларов к глобальному ВВП [7].
- **Миграция и “утечка мозгов”.** Дисбаланс полов может привести к увеличению миграции, особенно среди молодых мужчин, что может негативно повлиять на экономику.

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИННОВАЦИИ В ОБЛАСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ В АРМЕНИИ

- **Телемедицина.** Внедрение телемедицинских консультаций может улучшить доступ к специалистам по репродуктивному здоровью, особенно в сельских районах Армении.
- **Мобильные приложения.** Приложения для отслеживания менструального цикла и фертильности могут помочь в планировании семьи. Адаптация таких приложений на армянский язык и к местной культуре может повысить их эффективность.
- **Искусственный интеллект (ИИ).** ИИ может использоваться для анализа медицинских изображений, улучшая раннее выявление проблем репродуктивного здоровья. Это особенно важно для ранней диагностики рака шейки матки и других репродуктивных заболеваний.
- **Образовательные технологии.** Виртуальная и дополненная реальность могут использоваться для создания интерактивных образовательных программ по репродуктивному здоровью, преодолевая культурные табу.
- **Биотехнологии.** Достижения в области генетического тестирования могут улучшить диагностику и лечение бесплодия. Внедрение этих технологий в Армении может повысить эффективность лечения бесплодия.
- **3D-печать.** Технологии 3D-печати могут использоваться для создания персонализированных медицинских устройств и имплантов, что может улучшить лечение некоторых репродуктивных проблем.

Внедрение этих технологий в Армении потребует не только технических решений, но и культурной адаптации, обучения медицинского персонала и пациентов, а также соответствующей нормативно-правовой базы. Однако потенциальные выгоды от их применения могут быть значительными, особенно в контексте преодоления географических и культурных барьеров доступа к услугам репродуктивного здоровья.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ выявляет сложную взаимосвязь между культурными особенностями, социальными нормами, экономическими факторами и репродуктивным здоровьем населения Армении [13]. Эти факторы, рассмотренные в данной статье, создают серьезные препятствия для улучшения репродуктивного здоровья в стране [6].

Исследования показывают значительные различия в доступе к медицинским услугам между городскими и сельскими районами, а также между различными социально-экономическими группами. Это неравенство особенно остро проявляется в сфере репродуктивного здоровья, что подтверждается данными о селективных абортах [17] и проблемах с доступом к современным репродуктивным технологиям.

Экономические последствия текущей ситуации в области репродуктивного здоровья могут быть значительными. Прогнозируемое сокращение численности населения Армении из-за селективных абортов [6, 10] может иметь серьезные демографические и экономические последствия, включая уменьшение рабочей силы и потенциальное снижение экономического роста.

Сравнение с другими странами подчеркивает необходимость комплексного подхода к решению проблем репродуктивного здоровья. Например, внедрение комплексной программы сексуального образования в Нидерландах привело к значительно более низкому уровню подростковых беременностей по сравнению с Арменией [20].

Важность сексуального образования, подчеркнутая ЮНЕСКО [2], становится очевидной в контексте Армении, где недостаток знаний о репродуктивном здоровье приводит к рискованному поведению и негативным последствиям для здоровья. Инвестиции в образовательные программы могут быть экономически эффективными в долгосрочной перспективе, снижая расходы на здравоохранение и социальное обеспечение.

Технологические инновации в области репродуктивного здоровья открывают новые возможности для улучшения ситуации в Армении. Внедрение телемедицины, мобильных приложений для отслеживания репродуктивного здоровья и использование искусственного интеллекта для ранней диагностики могут значительно повысить доступность и качество медицинских услуг.

Для улучшения ситуации необходим комплексный подход, включающий:

- Совершенствование системы сексуального образования в школах и высших учебных заведениях.
- Реализацию программ по борьбе с гендерными стереотипами и дискриминацией.
- Улучшение доступа к качественному медицинскому обслуживанию, особенно в сельских районах.
- Внедрение технологических инноваций в систему здравоохранения.
- Усиление законодательных мер по защите прав женщин и обеспечению гендерного равенства.
- Поддержку исследований в области репродуктивного здоровья и их интеграцию в политику здравоохранения.

- Разработку экономических стимулов для улучшения репродуктивного здоровья населения.

Только комплексный подход, учитывающий культурные особенности, экономические факторы и основанный на научных данных, может привести к значительному улучшению репродуктивного здоровья населения Армении. Это не только улучшит качество жизни отдельных людей, но и внесет вклад в достижение Целей устойчивого развития ООН в области здравоохранения, образования и гендерного равенства, а также будет способствовать долгосрочному экономическому росту страны.

THE INFLUENCE OF CULTURE AND SOCIAL FACTORS ON THE REPRODUCTIVE HEALTH OF THE POPULATION OF ARMENIA: A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE PROBLEMS OF REPRODUCTIVE HEALTH AND SEXUALITY EDUCATION

Armen Martirosyan

Department of Advertising at the Institute of Advertising, Media and Cinema of the Russian-Armenian (Slavonic) University, Yerevan, Republic of Armenia.

This article presents a comprehensive analysis of the impact of cultural and social factors on the reproductive health of the Armenian population. The paper examines deeply rooted gender stereotypes, issues of sexual education, and their influence on women's health and social status. It explores questions of sex-selective abortions, infertility, and accessibility of medical services. Special attention is given to socio-economic factors affecting access to healthcare in urban and rural areas. Based on current research and statistical data, recommendations are proposed to improve the situation in reproductive health, education, and gender equality in Armenia.

Abstract

ՄՇԱԿՈՒՅԹԻ ԵՎ ՍՈՑԻԱԼԱԿԱՆ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲՆԱԿՉՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ. ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ և ՍԵՌԱԿԱՆ ԴԱՍՏԻԱՐԱԿՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱԽՆԴԻՐՆԵՐԻ ՀԱՄԱՊԱՐՓԱԿ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ

Արմեն Մարտիրոսյան

Հայ-Ռուսական (Սլավոնական) համալսարանի Գովազդի, մեդիայի և կինոյի ինստիտուտի Գովազդի ամբիոնի դասախոս

Ամփոփագիր

Այս հոդվածը ներկայացնում է Հայաստանի բնակչության վերարտադրողական առողջության վրա մշակութային և սոցիալական գործոնների ազդեցության համապարփակ

վերլուծություն: Աշխատանքում քննարկվում են խորը արմատավորված գենդերային կարծրատիպերը, սեռական կրթության խնդիրները և դրանց ազդեցությունը կանանց առողջության և սոցիալական կարգավիճակի վրա: Ուսումնասիրվում են սեռով պայմանավորված աբորտների, անպտղության և բժշկական ծառայությունների մատչելիության հարցերը: Հատուկ ուշադրություն է դարձվում քաղաքային և գյուղական շրջաններում առողջապահության հասանելիության վրա ազդող սոցիալ-տնտեսական գործոններին: Հիմնվելով ժամանակակից հետազոտությունների և վիճակագրական տվյալների վրա՝ առաջարկվում են Հայաստանում վերարտադրողական առողջության, կրթության և գենդերային հավասարության բարելավմանն ուղղված առաջարկություններ:

Список литературы

1. World Health Organization. (2023). Social determinants of health. <https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health>
2. UNESCO. (2018). International technical guidance on sexuality education: An evidence-informed approach. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000260770>
3. Richardson, E., et al. (2013). Armenia: Health system review. *Health Systems in Transition*, 15(4).
4. Sanne van Lieshout et al. (2013). Live Love+: evaluation of the implementation of an online school-based sexuality education program in the Netherlands, *Health Education Research*, Volume 32, Issue 3, June 2017, Pages 244–257, <https://doi.org/10.1093/her/cyx041>
5. <https://sweden.se/work-business/working-in-sweden/work-life-balance>
6. Սարիբեկյան, Կ., Խաչիկյան, Մ., Երիմյան, Գ., Ասրյան, Ն., (2023) Պտղի սեռով պայմանավորված խտրական ընտրության կանխարգելումը բուժաշխատողների վերաբերմունքի փոփոխության և խորհրդատվական հմտությունների բարելավման Եր.: Ասողիկ, 98 էջ:
7. McKinsey Global Institute. (2015). *The Power of Parity: How Advancing Women's Equality Can Add \$12 Trillion to Global Growth*.
8. Ishkanian, A. (2003). Gendered Transitions: The Impact of the Post-Soviet Transition on Women in Central Asia and the Caucasus. *Perspectives on Global Development and Technology*. 2 (3–4). Lei-den: Koninklijke Brill NV.
9. Варданян, Л. и др., отв. ред., 2012. Армяне, Ин-т этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-М этнографии НАН РА 2012. М.: Наука,. 648
10. Michael, M., et al. (2013). The mystery of missing female children in the Caucasus: An analysis of sex ratios by birth order. *International Perspectives on Sexual and Reproductive Health*, 39(2), 97-102.
11. <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-024-03256-z>
12. United Nations Population Fund (UNFPA). (2012). *Sex Imbalances at Birth: Current trends, consequences and policy implications*. Bangkok: UNFPA Asia and the Pacific Regional Office.
13. Truzyan, N., et al. (2020). Protecting the right of women to affordable and quality health care in Armenia. Protecting the right of women to affordable and quality health care in Armenia: evaluation of the obstetric care state certificate programme (OCSCP) 2010, *The European Journal of Public Health*.
14. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0266520>
15. Амбарцумян, Э. (2024). Экстракорпоральное оплодотворение в деталях. Авторское издание.
16. Duthé, G., Meslé, F., Vallin, J., Badurashvili, I., & Kuyumjian, K. (2012). High sex ratios at birth in the Caucasus: Modern technology to satisfy old desires. *Population and Development Re-view*, 38(3), 487-501.
17. Bloom, D. E., Kuhn, M., & Prettner, K. (2015). The contribution of female health to economic development. *National Bureau of Economic Research Working Paper Series*, No. 21411. <https://www.nber.org/papers/w21411>
18. World Bank. (2020). Current health expenditure (% of GDP) - Armenia. World Bank Open Data.

АНДРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

ՄԱՐԴՈՒ ԿԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ  
ԱՆԴՐՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՏԵՍԱԿԵՏԵՐԸ

ANDROLOGICAL ASPECTS OF HUMAN REPRODUCTION

# ՎԱՐԻԿՈՑԵԼԼԵ ԵՎ ՊՏՂԱԲԵՐՈՒԹՅՈՒՆ Բուժման տակտիկան (Գրականության վերլուծություն)

Մադայան Ա.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>«Ֆերթիլիթի Սենթր» պրոֆեսիոնալ կենտրոն (Երևան, ՀՀ)

<sup>2</sup>ԵՊԲՀ, ուրոլոգիայի և անդրոլոգիայի ամբիոն

Կոնտակտային հեղինակ.

e-mail: dr.artak.madatyanyan@gmail.com

Ներկայացվեց/Получено/Received 02.08.2024

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 30.08.2024

Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## Ամփոփագիր

Գրականության տվյալների և անձնական դիտարկումների հիման վրա, որոնք ցույց են տալիս, որ վարիկոցելեկտոմիայից հետո բնական հղիության միջին ժամանակահատվածը կազմում է 6-12 ամիս, առաջարկվում է, որ վարիկոցելեկտոմիայի օլիգոսպերմատոզիայի ունեցող հիվանդները, ովքեր պատրաստվում են հղիության՝ անցնեն վարիկոցելեկտոմիա զուգահեռ օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների հետ: Այս մոտեցումը կարող է բարելավել սերմի պարամետրերը և հեշտացնել ապագա հղիությունը:

**Հիմնաբառեր.** վարիկոցելեկտոմիա, անսպերմատոզ, պրոֆեսիոնալ կենտրոն, ԴՆԹ ֆրագմենտացիա, օլիգոսպերմատոզ

Անսպերմատոզի 50%-ի մոտ պատճառը հանդիսանում է տղամարդկային գործոնը: Ներկայում տղամարդու տարիքը հանդիսանում է հիմնական ռիսկի գործոններից մեկը, ինչով պայմանավորված է արական անսպերմատոզի գործոնի տարածվածության աճը:

Վարիկոցելեկտոմիայից հանդիսանում է առողջ տղամարդկանց 15%—ի մոտ, 25% տղամարդկանց մոտ ովքեր ունեն շեղումներ սպերմոգրամմայում և 35-40%՝ անսպերմատոզի տառապողների մոտ: Առաջնային անսպերմատոզի տառապող տղամարդկանց 35-44%-ի մոտ հայտնաբերվում է վարիկոցելեկտոմիա, իսկ երկրորդային անսպերմատոզի տառապողների 45-81%-ի մոտ: Սպերմոգրամմայի շեղումների վատթարացումը կապված է վարիկոցելեկտոմիայի և տարիքի հետ:

Մի քանի տասնամյակ է վարիկոցելեկտոմիայի բուժման անհրաժեշտությունը հանդիսանում է քննարկման առարկա: Ռանդոմիզացված վերահսկելի հետազոտությամբ ապացուցվել է, որ սուբկլինիկական վարիկոցելեկտոմիայի վիրահատական բուժումը չի մեծացնում բնական ճանապարհով հղիացման հավանականությունը [1]: Պրոսպեկտիվ ռանդոմիզացված և ոչ ռանդոմիզացված հետազոտությունների մետաանալիզը ցույց է տվել, որ սպերմոգրամմայի նորմալ պարամետրեր ունեցող տղամարդկանց վիրահատական բուժումը ի համեմատ հսկողության ենթարկված պացիենտների չի լավացնում սպերմոգրամմայի տվյալները, այսինքն պրոֆիլակտիկ վարիկոցելեկտոմիան չի կանխում սերմի ցուցանիշների վատթարացումը: Հետազոտությունները, որոնցում ընդգրկվել են սպերմոգրամմայի անոմալ ցուցանիշներ ունեցող պացիենտները ցույց են տվել, որ վարիկոցելեկտոմիայից հետո բնական ճանապարհով հղիացման հավանականությունը և սպերմատոզիայի քանակը նշանակալի բարձրացել է ի համեմատ հսկողության խմբում ընդգրկված պացիենտների [2, 3]:

2021թ-ին կատարված Կոհրենյան համակարգային վերլուծությունում, որի մեջ ընդգրկվել են 5384 պացիենտ, եզրակացվել է, որ վարիկոցելեկտոմիայից հետո մեծացնում է հղիության հավանականությունը ի համեմատ հետաձգված բուժում ստացող խմբի [4]:

Սպերմոգրամմայի ցուցանիշների լավացման միջին ժամանակահատվածը կազմում է սպերմատոզի երկու ցիկլ՝ մոտ 5-6 ամիս, ընդ որում սպերմատոզի ցուցանիշների հավանականությունը մեծանում է բուժումից հետո 6-12-րդ ամսվա միջակայքում [5,6]: Հետագա մետաանալիզը ցույց է տվել, որ վարիկոցելեկտոմիան լավացնում է օլիգոսպերմատոզի պացիենտների մոտ օժանդակ ռեպրոդուկտիվ տեխնոլոգիաների կիրառման արդյունավետությունը [7]:

Պրոֆիլակտիկ վարիկոցելեկտոմիա ցուցված է միայն այն դեպքում երբ փաստագրված առկա է ամորձու աճի վատթարացում ուլտրաձայնային դիտարկման քննություններով և/կամ սպերմոգրամմայի անոմալ պարամետրեր [8,9]:

## ՎԱՐԻԿՈՑԵԼԼԵ ԵՎ ՈՉ ՕԲՍՏՐՈՒԿՏԻՎ ԱՋՈՍՊԵՐՄԻԱ

Ոչ ռանդոմիզացված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ազոսպերմատոզի պացիենտների մոտ վարիկոցելեկտոմիայից հետո սպերմոգրամմայում հայտնաբերվում են սպերմատոզիդներ [10]: Ազոսպերմատոզի 468 պացիենտներից 43,9%-ի մոտ վիրահատությունից հետո էյակուլյատում հայտնաբերվել են սպերմատոզիդներ, որոնք հետագայում օգտագործվել են արտամարմնային բեղմնավորման նպատակով:

## ՎԱՐԻԿՈՑԵԼԼԵ ԵՎ ԴՆԹ ՖՐԱԳՄԵՆՏԱՑԻԱ

Տարեց տարի ավելանում են հետազոտություն-

ները, որոնք փաստում են, որ վարիկոցելեկտոմիան նպաստում է սպերմատոզոիդների ԴՆԹ-ի վերականգնմանը, դրանով իսկ նպաստելով օժանդակ ռեպրոդուկտիվ տեխնոլոգիաների արդյունավետության բարձրացմանը [11,12]: Հատկապես խորհուրդ է տրվում վիրահատել այն դեպքերում երբ առկա է անհաջող իմպլանտացիաներ և ինքնաբերաբար վիժումներ, էմբրիոնի արգանդում կրելիության անհաջող փորձեր: Ապացուցվել է նաև, որ (վարիկոցելե վիրահատված 438 պացիենտ ընդդեմ 432 չվիրահատվածի) վարիկոցելեկտոմիայից հետո հավաստիորեն մեծանում է կլինիկական հղիության և կենդանածնության հաճախականությունը[13]:

**ԵՉՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ**

- Վարիկոցելեի բուժումը կարող է լինել արդյունավետ սպերմոգրամայում առկա շեղումների դեպքում, կլինիկորեն արտահայտված վարիկոցելեի և այլ անհասկանալի արական գործոնով պայմանավորված անպտղությունների դեպքում:
- Տվյալների մետաանալիզը ցույց է տվել, որ ոչ օբստրուկտիվ ազոսպերմիայով պացիենտների մոտ վարիկոցելեկտոմիայից հետո հայտնաբեր-

վում են սպերմատոզոիդներ էյակուլյատում:

- Վարիկոցելեկտոմիան նպաստում է սպերմատոզոիդների ԴՆԹ-ի վերականգնմանը, դրանով իսկ նպաստելով օժանդակ ռեպրոդուկտիվ տեխնոլոգիաների արդյունավետության բարձրացմանը:
- Նորմալ սպերմոգրամայով և սուբկլինիկական վարիկոցելեյով պացիենտներին ցուցված չէ վարիկոցելեկտոմիա:

**Անձնական դիտարկումներից եզրակացություն՝** Ելնելով նրանից, որ վարիկոցելեկտոմիայից հետո բնական ճանապարհով հղիացման միջին ժամկետը 6-12 ամիս է, վարիկոցելեյով և օլիգոասթենոզոոսպերմիայով մեծահասակ պացիենտները՝ 40 տարեկան և բարձր, որոնք նախապատրաստվում են օժանդակ ռեպրոդուկտիվ տեխնոլոգիաների օգնությամբ հղիացմանը, խորհուրդ են տալիս կատարել վարիկոցելեկտոմիա զուգահեռ օժանդակ ռեպրոդուկտիվ տեխնոլոգիաների կիրառմանը, նպաստելով սպերմոգրամայի ցուցանիշների լավացմանը հետագա բնական ճանապարհով հղիացումների համար:

**ВАРИКОЦЕЛЕ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Artak Усикович Мадатян**, к.м.н., ЕГМУ, кафедра урологии и андрологии, Клиника репродукции человека «Фертилити Центр»

**Абстракт**

Вывод из личных наблюдений, основанный на том, что средний срок естественного зачатия после варикоцелеэктомии составляет 6-12 месяцев, пациентам с варикоцеле и олигоастеноспермией, которые готовятся к зачатию с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, я рекомендую выполнять варикоцелеэктомию параллельно с ОПТ, способствуя улучшению показателей спермограммы для дальнейшего естественного зачатия. Уже несколько десятилетий

необходимость лечения варикоцеле является предметом дискуссий. Контролируемое рандомизированное исследование показало, что хирургическое лечение субклинического варикоцеле не увеличивает вероятность естественного зачатия. Метаанализ проспективных рандомизированных и нерандомизированных исследований показал, что хирургическое лечение мужчин с нормальными показателями спермограммы по сравнению с пациентами под наблюдением не улучшает данные спермограммы, то есть профилактическая варикоцелеэктомия не предотвращает ухудшение показателей спермы. Исследования, в которые были включены пациентки с аномальными показателями спермограммы, показали, что после лечения варикоцеле вероятность естественного зачатия и количество сперматозоидов значительно возросли по сравнению с пациентками контрольной группы.

**VARICOCELE AND FERTILITY. TREATMENT TACTICS. REVIEW OF THE LITERATURE**

**Artak H. Madatyan MD, PhD**, YSMU, Department of Urology and Andrology, MC "Fertility Center"

**Abstract**

The conclusion from personal observations, based on the fact that the average period of spontaneous pregnancy after varicoceleectomy occurring is between 6-12 months, for patients with varicocele and oligoasthenospermia who are preparing for conception using assisted reproductive technologies, I recommend performing varicoceleectomy in parallel with ART, contributing to the improvement of

spermogram abnormalities for further spontaneous pregnancy. For several decades now, the need to treat varicocele has been the subject of debate. A controlled randomized trial showed that surgical treatment of subclinical varicocele does not increase the likelihood of natural conception. A meta-analysis of prospective randomized and non-randomized studies has shown that surgical treatment of men with normal spermogram parameters compared with patients under supervision does not improve spermogram data, that is, preventive varicoceleectomy does not prevent deterioration of sperm parameters. Studies that included patients with abnormal spermogram parameters showed that after treatment with varicocele, the probability of natural conception and the number of spermatozoa increased significantly compared with patients in the control group].

## Գրականության ցանկ

1. Yamamoto, M., et al. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol*, 1996. 155: 1636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627841>
2. Fallara, G., et al. The Effect of Varicocele Treatment on Fertility in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Prospective Trials. *Eur Urol Focus*, 2023. 9: 154. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36151030>
3. Agarwal, A., et al. Impact of Varicocele Repair on Semen Parameters in Infertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Mens Health*, 2023. 41: 289. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36326166>
4. Persad, E., et al. Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 4: CD000479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33890288>
5. Cayan, S., et al. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol*, 2002. 167: 1749. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912402>
6. Peng, J., et al. Spontaneous pregnancy rates in Chinese men undergoing microsurgical subinguinal varicocelectomy and possible preoperative factors affecting the outcomes. *Fertil Steril*, 2015. 103: 635. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25624191>
7. Kirby, E.W., et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2016. 106: 1338.
8. Locke, J.A., et al. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851509>
9. Silay, M.S., et al. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2019. 75: 448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316583>
10. Sajadi, H., et al. Varicocelectomy May Improve Results for Sperm Retrieval and Pregnancy Rate in Non-Obstructive Azoospermic Men. *Int J Fertil Steril*, 2019. 12: 303. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291690>
11. Kirby, E.W., et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2016. 106: 1338. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27526630>
12. Ding, H., et al. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*, 2012. 110: 1536. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22642226>
13. Esteves, S.C., et al. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*, 2016. 18: 246. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26680033>



# ՎԱԳԻՆԻԶՄԸ ՈՐՊԵՍ ԱՆՊՏՂՈՒԹՅԱՆ ՊԱՏՃԱՌ

## Հակոբյան Ս.

Առողջապահության Ազգային Ինստիտուտ, Մարդու վերարտադրողականության ամբիոն (Երևան, ՀՀ)

Կոնտակտային հեղինակ.

e-mail: sevadahakobyan@yahoo.com

## Ամփոփագիր

Հետազոտության վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրակացնելու, որ առկա է սերտ փոխկապակցվածություն սեռական կոստիտուցիայի և վագինիզմի միջև: Ինչքան ցածր է սեռական կոնստիտուցիան, այնքան արտահայտված է դեպրեսիան և հոգեբանական ու ներդրողական խանգարումները, որոնց հետևանքով նաև վագինիզմի արտահայտվածությունը:

Վագինիզմով կանանց մոտ անհաջող սեռական հարաբերության փորձը խորացնում է նրանց սեքսուալ խնդիրները և միաժամանակ անդրադառնում նրանց զուգընկերների էրեկտիլ ֆունկցիայի վրա:

Պետք է փաստել, որ տևական ժամանակով վագինիզմով տառապող զույգերի մոտ, ինչը սեքսուոգիայում անվանվում է նաև կուսական ամուսնություն (վիրգոգամիա), արձանագրվում են սեքսուալ ֆունկցիայի այլ խանգարումներ, մասնավորապես վաղաժամ սերմնաժայթքում, սեռական ցանկության նվազում և բացակայություն, ուշացած կամ դժվարացած սերմնաժայթքում: Անպտղությամբ կանանց մոտ փսիխոտիկ և ներդրողական խանգարումները հանգեցնում են կանաց սեքսուալ ֆունկցիայի փսիխիկ կարգավորման խանգարման: Այդ ժամանակ արձանագրվող վախճ, տագնապը, անվստահությունը, անհաջողության սպասումը կարող են հանգեցնել կնոջ սեռական ցանկության նվազման կամ բացակայության և գրգռման փուլի՝ լյուբրիկացիայի խանգարման:

**Հիմնաբաներ.** Վագինիզմ, էրեկտիլ դիսֆունկցիա, անպտղություն, սեքսուալ խանգարում

Ներկայացվեց/Получено/Received 27.07.2024  
Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 07.09.2024  
Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

ԱՀԿ ի տվյալներով աշխարհում ամեն տարի արձանագրվում է շուրջ 2 մլն նոր ամուսնական զույգ՝ անպտղության խնդրով:

Ներկայումս համարվում է ապացուցված, որ անպտղության դեպքերի մոտավորապես կեսում առկա է կանացի գործոն: Նաև ապացուցված է, որ տղամարդու անպտղության դեպքերի շուրջ 35 % պայմանավորված է սեռական ֆունկցիայի խանգարմամբ: Կանայք, որոնց սեռական ֆունկցիայի խանգարումը պատճառ է հանդիսանում անպտղության, համարում են իրենց խորապես դժբախտ: Ռեպրոդուկտիվ ֆունկցիայի և սեքսուալ խանգարումների փոխկապակցվածությունը հանդիսանում է ժամանակակից կլինիկական և տեսական բժշկության ակտուալ խնդիրներից՝ համաշխարհային բժշկագիտության և պրակտիկ առողջապահության տեսանկյունից: Առավել տարածված խանգարումների թվում է վագինիզմը:

Վագինիզմը պատկանում է փսիխոգեն սեռական խանգարումների շարքին, որի ժամանակ բացակայում են սեռական համակարգի օրգանական ախտահարումները: Ըստ DSM IV-ի վագինիզմը (306.51) դա կրկնվող կամ մշտական վիճակ է, որի ժամանակ ոչ կամովի սպազմատիկ կծկվում է հեշտոցի արտաքին

մեկ երրորդը՝ անհնարին դարձնելով սեռական հարաբերությունը: Այն մեծ անհանգստություն է պատճառում անձին կամ առաջացնում միջանձնային խնդիրներ և պայմանավորված չէ որևէ այլ հիվանդության առկայությամբ: Կնոջ վագինիզմի ազդեցությունը տղամարդու վերարտադրողական համակարգի հոգետոմատիկ, ֆունկցիոնալ և սեքսուալ վիճակի վրա ուսումնասիրված է չափազանց անբավարար:

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿ

Ուսումնասիրել ռեպրոդուկտիվ և սեքսուալ ֆունկցիաների ցուցանիշների փոխկապակցվածությունը վագինիզմով տառատող կանանց մոտ՝ անպտղության ժամանակ:

Ուսումնասիրել վագինիզմով պայմանավորված անպտղության ժամանակ տղամարդկանց սեքսուալ և վերարտադրողական ֆունկցիայի խանգարումների միջև փոխկապակցվածությունը:

## ՀԵՏԱԶՈՏՄԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Ելնելով պլանավորված հետազոտության նպատակներից և խնդիրներից՝ որպես դիզայն ընտրվել է կոհորտային հետազոտություն՝ ուսումնասիրություն:

Ընտրանքի ծավալի որոշումը ներկայացուցչական միջին արժեքներ ստանալու համար (նորմալ

բաշխմամբ) հաշվարկվել է փորձնական ուսումնասիրությունից հետո՝ օգտագործելով հետևյալ բանաձևը (Maimulov V.G. et al., 1996; Valvachev N.I., Rimzha M.I., 1989):  $n = t^2 \times \delta^2 / \Delta^2$ , որտեղ  $n$ -ը պահանջվող ուսումնասիրությունների թիվն է.  $t$  - նորմալացված շեղում;  $\delta$  - ստանդարտ շեղում;  $\Delta$  - առավելագույն սխալ:

Հետազոտության արդյունքները ենթարկվել են մաթեմատիկական մշակման՝ վարիացիոն վիճակագրության մեթոդներով, օգտագործելով զուգորդված Student's t-test և Pearson հարաբերակցության վերլուծություն (Maimulov V.G. et al., 1996; Sergienko V.I., Bondareva I.B., 2001): Ուսումնասիրության արդյունքների վիճակագրական մշակումն իրականացվել է Statistica SPSS-12.0 հավելվածի փաթեթի միջոցով: Այս հետազոտությանը ընդգրկել ենք 70 կանանց, որոնք դիմել են վագինիզմի և անպտղության գանգատով: Պացիենտների տարիքը տատանվում է 20 ից 39 տ: Բոլոր պացիենտները դիմելու պահին ամուսնացած էին, բացառությամբ 2 ի, որոնք գտնվել են քաղաքացիական ամուսնությունում: Նրանց սեռական կոնստիտուցիան որոշվել է համաձայն վեկտորային սանդղակի: Պացիենտներից շատ ցածր կոնստիտուցիա արձանագրվել է 4 ի մոտ (5,7%), թույլ՝ 34 ի (48,6%), միջին թույլ տեսակը՝ 6 ի (8,6%), միջին՝ 22 ի (31,4%), միջին ուժեղ տեսակը՝ 4 ի (50,7%): Ուժեղ սեռական կոնստիտուցիայով կանայք մեր հետազոտությունում չեն եղել: Բժիշկ սեքսոպաթոլոգի նիմելու ինհիցիտիվան մեծամասամբ (72,9%) եղել է ամուսնուց: Ու պացիենտներին բաշխել ենք 2 խմբերում՝ 1 ին խմբում 8 (11,4%) այն պացիենտներն են, որոնք հենց հետազոտության սկզբում սեքսուալ ֆունկցիայի այլ խանգարումների պատճառով չեն կարողացել մտնել կոպուլյատիվ ցիկլի սկզբնական փուլի մեջ, 2 ռդ խմբում՝ 62 (88,6%), որոնք ի վիճակի էին մտնել սկզբնական փուլի մեջ: 1 ին խմբի 1 պացիենտի մոտ ի սկզբանե արձանագրվեց սեռական ցանկության բացակայություն, 3 ի մոտ՝ սեռական զրգոման խանգարում, 2 ի մոտ՝ էրոգեն զգայության խանգարում:

Նրանց զուգընկերներին իրականացվել է էրեկտիլ ֆունկցիայի գնահատման միջազգային թեսթ՝ International Index of Erectile Function ( IIEF), որից պարզ է դարձել, որ 1 ին և 2 խմբի պացիենտների զուգընկերների մոտ արձանագրվել է հետևյալ ցուցանիշները՝ 1 ին խումբ՝ 12,87 բալ, իսկ հարաբերության փորձից հետո՝ 10,75: 2 ռդ խմբում՝ 14,26, իսկ հարաբերության փորձից հետո՝ 14,21:

2 խմբերի ցուցանիշները համեմատելուց կարելի է նշել, որ 1 ին խմբի պացիենտների զուգընկերների IIEF ցուցանիշները արձանագրում են վիճակագրական նշանակալի ( $p < 0.01$ ) վատացում սեռական հարաբերության փորձից հետո, միևնույն ժամանակ 2 ռդ խմբի ցուցանիշները սեռական հարաբերության փորձից առաջ և հետո՝ չեն տարբերվում միմյանցից ( $p > 0.05$ ): Կարելի է ենթադրել, որ էրեկտիլ դիսֆունկցիան այդ ժամանակ ունեցել է փսիխոգեն ֆունկցիոնալ բնույթ, որը հրահրվել է անհաջող սեռական հարաբերության փորձից հետո: Փսիխոգեն գենեզը ակնհայտ է նաև; որ կապված է տևական անպտղու-

թյան և ռեգուլյար սեռական կյանքի բացակայության հետ:

Մեր հետազոտության արդյունքները թույլ են տալիս արձանագրելու, որ վագինիզմով կանանց մոտ անհաջող սեռական հարաբերության փորձը խորացնում է նրանց սեքսուալ խնդիրները և միաժամանակ անդրադառնում նրանց զուգընկերների էրեկտիլ ֆունկցիայի վրա: Պետք է փաստել, որ տևական ժամանակով վագինիզմով տառապող զույգերի մոտ, ինչը սեքսուոլոգիայում անվանվում է նաև կուսական ամուսնություն, արձանագրվում են սեքսուալ ֆունկցիայի այլ խանգարումներ, մասնավորապես վաղաժամ սերմնաժայթքում, սեռական ցանկության նվազում և բացակայություն, ուշացած կամ դժվարացած սերմնաժայթքում:

#### ՎԱԳԻՆԻԶՄՈՎ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾ ԱՆՊՏՆՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ՏՂԱՄԱՐԴԿԱՆՑ ՍԵՔՍՈՒԱԼ ԵՎ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ՖՈՒՆԿՑԻԱՅԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՄԻՋԵՎ ՓՈԽԿԱՊՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Մեր կողմից իրականացված հետազոտության ժամանակ առաջ քաշվեց մի գիտական վարկած, թե ինչպիսի ազդեցություն է ունենում վագինիզմի պատճառով անպտղությամբ տառապող ամուսնական զույգի մոտ տղամարդու սպերմոգրամմայի հետազոտությունը և դրա ցուցանիշների վերլուծությունը: Այն տղամարդկանց մոտ, որոնց սպերմոգրամմայի ցուցանիշը արձանագրել է օլիգոսպերմիա 1-ին աստիճանի, IIEF ցուցանիշը եղել է 14,33 բալ: Օլիգոսպերմիա 2-րդ աստիճանի պարագայում IIEF ցուցանիշը եղել է 14,14 բալ: Օլիգոզոոսպերմիա 3-րդ աստիճանի ժամանակ IIEF ցուցանիշը եղել է 11,28 բալ:

IIEF ցուցանիշների վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրակացնելու, որ 1-ին և 2-րդ աստիճանի օլիգոզոոսպերմիաների ժամանակ IIEF ցուցանիշները գրեթե չեն տարբերվում միմյանցից ( $p > 0,05$ ), իսկ 3-րդ աստիճանի օլիգոզոոսպերմիայի ժամանակ տարբերությունը ակնհայտ է և վիճակագրորեն հավաստի, երբ համեմատում ենք 3-րդ աստիճանի օլիգոզոոսպերմիայի ցուցանիշները 1-ին և 2-րդ աստիճանի օլիգոզոոսպերմիայի ցուցանիշների հետ ( $p < 0,05$ ):

Այսպիսի արդյունքներից կարող ենք եզրակացնել, որ տղամարդու էրեկտիլ ֆունկցիայի ցուցանիշները զգալի կերպով կախված են սպերմոգրամմայի ցուցանիշներից: Կարող ենք նաև եզրակացնել, որ սպերմոգրամմայի ցուցանիշների հայտնելը պացիենտներին, առաջ է բերում նրանց մոտ տագնապային վիճակ և որպես հետևանք՝ էրեկտիլ ֆունկցիայի իջեցում:

Այս կանխավարկածի ստուգման համար մեր կողմից իրականացվեց երկրորդային վերլուծություն.

Բոլոր պացիենտները բաժանվեցին 2 խմբում. 1-ին խումբը պացիենտների 8 (11,4%) հոգի, որոնք առաջնային սպերմոգրամմայի իրականացումից հետո պաթոլոգիական ցուցանիշների արձանագրումից հետո ունեցան էրեկտիլ ֆունկցիայի հետ կապված խնդիրներ

և չկարողացան հանձնել կրկնակի սերմի հետազոտություն, 2-րդ խմբում 62 (88.6%), պացիենտ, որոնք կարողացան հանձնել կրկնակի սերմի անալիզ:

1 պացիենտի մոտ (12.5%) հանտնաբերվեց ասպերմիա, տեռատոզոոսպերմիա, օլիգոսպերմիա, նեկրոզոոսպերմիա, 3 պացիենտի մոտ (37.5%) ասպերմիա, օլիգոսպերմիա, օլիգոկինեզիա, 2 պացիենտի մոտ (25.0%) օլիգոզոոսպերմիա 3-րդ աստիճանի, տեռատոզոոսպերմիա, օլիգոկինեզիա, 2 պացիենտի մոտ (25.0%) օլիգոզոոսպերմիա 2-րդ աստիճանի, անիզոոսպերմիա, օլիգոսպերմիա, օլիգոկինեզիա:

Այսպիսով 1-խմբի 8 պացիենտներից 6 պացիենտի մոտ (75%), որոնց մոտ ի սկզբանե արձանագրվել էր էրեկցիայի և օրգազմի ֆունկցիայի խանգարումներ, սպերմոզոոսպերմիայի ցուցանիշները ստացվեցին շատ ցածր, ընդհուպ մինչև ասպերմիա (4 պացիենտ՝ 50%): 1-ին խմբի պացիենտների IIEF միջին ցուցանիշը եղել է 12,87 բալ, իսկ սպերմոզոոսպերմիայի ցուցանիշները հայտնելուց հետո՝ 10,75 բալ: 2-րդ խմբի պացիենտների միջին ցուցանիշը 14,26 բալ է, իսկ սպերմոզոոսպերմիայի արդյունքները հայտնելուց հետո՝ 14,21 բալ:

1-ին և 2-րդ խմբերի IIEF արդյունքները համեմատելուց պետք է արձանագրենք, որ 1-ին խմբի պացիենտների մոտ սպերմոզոոսպերմիայի ցուցանիշները հայտնելուց հետո ի հայտ եկավ վիճակագրական հավաստի ( $p < 0,01$ ) վատթարացում IIEF բալերի, մինչև ժամանակ 2-րդ խմբում IIEF ցուցանիշները էականորեն ( $p < 0,05$ ) չեն տարբերվում միմյանցից սպերմոզոոսպերմիայի հանձնելուց առաջ և հետո:

Կարելի է եզրակացնել, որ այս պարագայում էրեկտիլ դիսֆունկցիան կրում է ֆունկցիոնալ, հոգեբանական բնույթ և պայմանավորված է սպերմոզոոսպերմիայում պաթոլոգիական շեղումներով:

Անպտղությամբ կանանց մոտ փսիխոտիկ և ներոտիկ խանգարումները հանգեցնում են կանաց սեքսուալ ֆունկցիայի փսիխիկ կարգավորման խանգարման: Այդ ժամանակ արձանագրվող վախը, տագնապը, անվստահությունը, անհաջողության սպասումը կարող են հանգեցնել կնոջ սեռական ցանկության նվազման կամ բացակայության և գրգռման փուլի՝ լյուբրիկացիայի խանգարման: Նշված ոչ ադեկվատ էմոցիաները նեգատիվ (բացասաբար) են ազդում սեքսուալ ֆունկցիայի հոգեկան և նեյրոհումորալ ապահովվման վրա: Ինչպես նաև առկա է հակադարձ համեմատական կապը՝ վազինիզմ և կուսական ամուսնություն (վիրգոգամիա) ավտորոշումը պացիենտների մոտ խորացնում է տագնապային վիճակը, հանգեցնում փսիխոտիկ և ներոտիկ խանգարումների խորացմանը և որպես հետևանք՝ անպտղության կայուն հաստատմանը: Չուղղորդված պաթոզեն բազմաթիվ գործոնների ազդեցության տակ հաճախ հրաժարվում են ընդհանրապես սեռական կյանքից, ինչը սեքսուոլոգիայում բնորոշվում է որպես սեքսուալ ավերսիա:

**ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ**

- Մեր հետազոտության արդյունքները թույլ են տալիս արձանագրելու, որ վազինիզմով կանանց

մոտ անհաջող սեռական հարաբերության փորձը խորացնում է նրանց սեքսուալ խնդիրները և միաժամանակ անդրադառնում նրանց զուգընկերների էրեկտիլ ֆունկցիայի վրա:

- Վազինիզմով կանանց տղամարդկանց էրեկտիլ ֆունկցիայի ցուցանիշները զգալի կերպով կախված են սպերմոզոոսպերմիայի ցուցանիշներից, էրեկտիլ դիսֆունկցիան կրում է ֆունկցիոնալ, հոգեբանական բնույթ և պայմանավորված է սպերմոզոոսպերմիայում պաթոլոգիական շեղումներով:
- Անպտղությամբ կանանց մոտ փսիխոտիկ և ներոտիկ խանգարումները հանգեցնում են կանաց սեքսուալ ֆունկցիայի փսիխիկ խանգարման: Այդ ժամանակ արձանագրվող վախը, տագնապը, անվստահությունը, անհաջողության սպասումը կարող են հանգեցնել կնոջ սեռական ցանկության նվազման կամ բացակայության և գրգռման փուլի՝ լյուբրիկացիայի խանգարման:

Հետազոտության վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրակացնելու, որ առկա է սերտ փոխկապակցվածություն սեռական կուստիտոցիայի և վազինիզմի միջև: Ինչքան ցածր է սեռական կուստիտոցիան, այնքան արտահայտված է դեպրեսիան և հոգեբանական ու ներոտիկ խանգարումները, որոնց հետևանքով նաև վազինիզմի արտահայտվածությունը:

Վազինիզմով կանանց մոտ անհաջող սեռական հարաբերության փորձը խորացնում է նրանց սեքսուալ խնդիրները և միաժամանակ անդրադառնում նրանց զուգընկերների էրեկտիլ ֆունկցիայի վրա:

Պետք է փաստել, որ տևական ժամանակով վազինիզմով տառապող զույգերի մոտ, ինչը սեքսուոլոգիայում անվանվում է նաև կուսական ամուսնություն (վիրգոգամիա), արձանագրվում են սեքսուալ ֆունկցիայի այլ խանգարումներ, մասնավորապես վաղաժամ սերմնաժայթքում, սեռական ցանկության նվազում և բացակայություն, ուշացած կամ դժվարացած սերմնաժայթքում: Անպտղությամբ կանանց մոտ փսիխոտիկ և ներոտիկ խանգարումները հանգեցնում են կանաց սեքսուալ ֆունկցիայի փսիխիկ կարգավորման խանգարման: Այդ ժամանակ արձանագրվող վախը, տագնապը, անվստահությունը, անհաջողության սպասումը կարող են հանգեցնել կնոջ սեռական ցանկության նվազման կամ բացակայության և գրգռման փուլի՝ լյուբրիկացիայի խանգարման:

Նշված ոչ ադեկվատ էմոցիաները նեգատիվ (բացասաբար) են ազդում սեքսուալ ֆունկցիայի հոգեկան և նեյրոհումորալ ապահովվման վրա: Ինչպես նաև առկա է հակադարձ համեմատական կապը՝ վազինիզմ և կուսական ամուսնություն (վիրգոգամիա) ավտորոշումը պացիենտների մոտ խորացնում է տագնապային վիճակը, հանգեցնում փսիխոտիկ և ներոտիկ խանգարումների խորացմանը և որպես հետևանք՝ անպտղության կայուն հաստատմանը: Չուղղորդված պաթոզեն բազմաթիվ գործոնների ազդեցության տակ հաճախ հրաժարվում են ընդհանրապես սեռական կյանքից, ինչը սեքսուոլոգիայում բնորոշվում է որպես սեքսուալ ավերսիա:

## ВАГИНИЗМ КАК ПРИЧИНА БЕСПЛОДИЯ

**Акопян С. В.**

Национальный институт здравоохранения, Кафедра репродуктивной медицины.

**Абстракт**

Анализ исследования позволяет сделать вывод о наличии тесной связи между половой конституцией и вагинизмом. Чем ниже половая конституция, тем более выражены депрессивные и психоневротические расстройства, вследствие чего проявляется выраженность вагинизма. У женщин с вагинизмом опыт неудачного полового акта усугубляет сексуальные проблемы и одновременно вли-

яет на эректильную функцию партнеров. Следует отметить, что у пар, длительно страдающих вагинизмом, который в сексологии еще называют девственным браком, регистрируются и другие нарушения половой функции, а именно преждевременное семяизвержение, снижение или отсутствие полового влечения, задержка или затруднение семяизвержения. У женщин с бесплодием психотические и невротические расстройства приводят к нарушению психической регуляции женской половой функции. Зарегистрированные в это время страх, тревога, недоверие и ожидание неудачи могут привести к снижению или отсутствию у женщины полового влечения и фазы возбуждения, расстройству lubricации.

## VAGINISMUS AS A CAUSE OF INFERTILITY

**Hakobyan S. V.**

National Institute of Health of Armenia, Department of Reproductive Medicine

**Abstract**

The analysis of the research allows us to conclude that there is a close relationship between sexual constitution and vaginismus. The lower the sexual constitution, the more pronounced depression and psychological and neurotic disorders, as a result of which the expression of vaginismus. In women with vaginismus, the experience of

unsuccessful intercourse exacerbates their sexual problems and simultaneously affects the erectile function of their partners. It should be noted that in couples suffering from vaginismus for a long time, which in sexology is also called virgin marriage, other disorders of sexual function are recorded, namely premature ejaculation, decreased or absent sexual desire, delayed or difficult ejaculation. In women with infertility, psychotic and neurotic disorders lead to impaired mental regulation of female sexual function. The fear, anxiety, mistrust, and expectation of failure recorded at that time can lead to a decrease or absence of a woman's sexual desire and the arousal phase, lubrication disorder.

**Գրականության ցանկ**

- Հիվանդությունների միջոցառման դասակարգում-10: Հոգեկան և վարքային խանգարումների դասակարգում, կլինիկական նկարագրություն և ախտորոշման ցուցումներ.-Եր., Զանգակ-97, 2001.-264 էջ:
- Ա.Հակոբյան, Ն.Ներսիսյան, Ա.Գրիգորյան և այլք. Կլինիկական սեքսուոլոգիա: /-Երևան: Տիգրան Մեծ, 2006.-248 էջ:
- Эдуард Амбарцумян. Экстракорпоральное оплодотворение в деталях . Ереван 2024, Издательство Зангак. 496 стр.
- Кришталь В.В., Григорян С.Р. Сексология. / Международная академия сексологии, 2002. -878
- Евстратов А.В. Клинико-физиологическое обоснование комбинированного использования радонотерапии и акупунктуры в коррекции сексуальных расстройств при внутреннем эндометриозе у женщин репродуктивного периода. Автореф. Дис. канд. мед. наук. 14.00.51. 14.00.13. – 2003, 24 с.
- Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: пер. с англ./ под. ред. Э Нишлага, Г.М.Бере. – Москва: 000 “Медицинское информационное агентство”, 2005. – 554 с.
- Григорян С.Р. Виргогамия как социопсихофизиологичный феномен нарушения сексуального здоровья (причины, механизмы развития, клиника, коррекция и профилактика): 14.01.16/Украинский институт усовершенствования врачей. – Харьков, 1997. – 48 с.
- Рязанов А.В. Разработка комплекса средств коррекции и восстановления донозологических психофизиологических состояний и половых расстройств у летного состава гражданской авиации. Автореф. дис... канд. мед. наук./14.00.32. 14.00.51. – 2003, с 26.
- Muthny F.A., Koch U. Künftige Aufgabenfelder des Psycho-somatikers bei chronischen körperlichen Erkrankungen. Psychoatologischer Spurensucher oder Diener der Organmedizin. In: Speidel H, Strauf B. Zukunftsaufgaben der psychosomatischen Medizin. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1989; pp 119-132.
- Atfermann D. Androgynie. In: Schorr A. Handwörterbuch der angewandten PsychoLogie. Die angewandte Psychologie in Schlüsselbegriffen. Deutscher Psychologen Verlag, Bonn, 1993; pp 15-17.

PREPROOF

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ  
РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆԱԿԱՆ  
ՕԺԱՆԴԱԿ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՆԵՐ

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

# ԱՄԲ-Ի ՄԻՋՈՑՈՎ ԾՆՎԱԾ ԵՐԵՒԱՆՆԵՐԻ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅՈՒՆԸ

## Սարգսյան Ն.

Սալգրենսկայի համալսարանական հիվանդանոց,  
Գյոթեբորգի համալսարան (Շվեդիա)

Կոնտակտային հեղինակ.

e-mail: nona.sargsian@gmail.com

Երկրայացվեց/Получено/Received 01.07.2024  
Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 21.07.2024  
Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## Ամփոփագիր

ԱՄԲ-ով հղիությունների մեծ մասն ընթանում է առանց բարդությունների մոր և երեխայի համար: Բազմակի ծնունդները ԱՄԲ երեխաների համար ամենամեծ ռիսկի գործոնն են: Նույնիսկ միայնակ ծնված երեխաները ավելի հաճախ են ծնվում վաղաժամ և ցածր քաշով, համեմատած ինքնաբերական թեղմանավորումից հետո ծնված երեխաների հետ: Արատների հաճախականությունը փոքր-ինչ ավելացել է, բայց բացարձակ ռիսկերը ցածր են: ԱՄԲ երեխաների մեծ մասը նորմալ զարգանում է լավ առողջությամբ: Ծննդյան ցածր և բարձր քաշը կարող է հանգեցնել ավելի ուշ հիվանդացության ռիսկի: Ենթադրվում է, որ և՛ հիմքում ընկած անպտղությունը, և՛ բուժումն ինքնին դեր են խաղում ռիսկի տարբերությունների մեջ:

**Հիմնաբառեր.** ԱՄԲ, նորածիններ, անպտղություն, գեներալիզացիա

Աշխարհում ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների թիվը գնահատվում է ավելի քան 10 միլիոն: Նրանք կազմում են Եվրոպայում ծնունդների ազգային խմբերի մինչև 7,9 տոկոսը, և այսօր Շվեդիայում ԱՄԲ-ից հետո տարեկան ծնվում է ավելի քան 5000 երեխա: Այս հոդվածը նկարագրում է այս երեխաների կարճաժամկետ և երկարաժամկետ առողջությունն ու զարգացումը:

1990-ական թվականներին մի քանի երկրներում ԱՄԲ-ից հետո բազմակի ծնելիության մակարդակը 20-30 տոկոս էր, ինչը հանգեցրեց երեխաների բարդությունների: Շվեդական խոշոր ուսումնասիրությունները, որոնք հրատարակվել են Lancet-ում հազարամյակի վերջին, հստակ ցույց են տվել, որ ԱՄԲ երեխաների համար մեծ ռիսկեր են առաջանում՝ կապված, առաջին հերթին, վաղաժամ ծննդյան և նյարդաբանական հետևանքների հետ [1, 2]: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԱՄԲ-ի ժամանակ վաղաժամ (<37 շաբաթ) և ցածր քաշով (<2500 գրամ) ծնվելու ռիսկը 5 անգամ ավելացել է ինքնաբերական հղիության համեմատ: Այնուամենայնիվ, բազմակի ծնելիության մակարդակը մեծապես տարբերվում էր՝ 27 տոկոս ԱՄԲ խմբում և 1 տոկոս երկրորդային բնակչության շրջանում: Նույնիսկ միայնակ հղիության մեջ ծնված երեխաների համեմատության ժամանակ ԱՄԲ երեխաների մոտ նշվել է վաղաժամ ծննդաբերության և ցածր քաշի կրկնակի ռիսկ [1]: Նմանապես, այս երեխաների մոտ զգալիորեն մեծացել է նյարդաբանական հետևանքների, հատկապես ուղեղային կաթվածի (ՄԿ) զարգացման ռիսկը [2]: Ռիսկի աճը կապված էր ԱՄԲ-ից հետո բազմակի ծնունդների այն ժամանակվա բարձր հաճախականության հետ:

Հենց դրա համար էլ Մարդու վերարտադրության և սաղմնաբանության եվրոպական միությունում (ESHRE) ստեղծվել էին միաժամանակ միայն

մեկ սաղմը վերադարձնելու ուղեցույցներ: Զուգահեռաբար, սկսվեց մեծ շվեդական Պատահական վերահսկվող փորձարկում (RCT), որը ցույց տվեց, որ երկու անգամ մեկ սաղմի վերադարձը հանգեցրեց ծնելիության նույն մակարդակին, ինչ երկու սաղմը մեկ անգամ, բայց կտրուկ նվազեցրեց բազմակի ծնելիության մակարդակը[3]: Այս արդյունքները հանգեցրին նրան, որ մեկ սաղմի փոխանցման (SET) իրականացումն արագացվեց նախ Շվեդիայում, իսկ հետո ի վերջո ամբողջ աշխարհում: SET-ների կտրուկ աճը տեղի է ունեցել առանց ծնելիության էական նվազեցման, և «մեկ առ մեկ» դառնում է նոր նորմ: Այնուամենայնիվ, աշխարհում կան մեծ աշխարհագրական տատանումներ, և SET-ի տեսակարար կշիռը տատանվում է մոտավորապես 10 տոկոսից Արևելյան Եվրոպայի որոշ երկրներում մինչև մոտ 90 տոկոս՝ հյուսիսային երկրներում [4]:

Թեև բազմակի ծնունդները ԱՄԲ-ով երեխաների մոտ մեծ ռիսկի ամենակարևոր պատճառն են՝ համեմատած ինքնաբերական թեղմանավորումից հետո ծնված երեխաների հետ, մի քանի խոշոր դիտողական հետազոտություններ և մետա-վերլուծություններ ցույց են տվել, որ նույնիսկ միայնակ ծնված ԱՄԲ-ով երեխաները ավելի վատ նորածնային ելքի վտանգի տակ են: Այս հետազոտությունների մեծամասնությունը ներառում է երեխաներ, որոնք ծնվել են ինչպես սովորական ԱՄԲ-ից, այնպես էլ միկրոներարկումից հետո (ICSI, ներցիտալազմիկ սերմի ներարկում), թարմ և սառեցված/հալված սաղմի տեղափոխումից և տարբեր օրերի ընթացքում աճեցված սաղմերի տեղափոխումից հետո: Հետևողականորեն, ժողովածուները ցույց են տալիս ռիսկի աճ 1,5-ից 3 անգամ վաղաժամ ծննդաբերության և ցածր քաշի դեպքում՝ համեմատած ինքնաբերական թեղմանավորումից հետո միայնակ ծնված երեխաների հետ [5-9]:

Այս աճող ռիսկերի պատճառները, հավանաբար, մի քանիսն են: Ենթադրվում է, որ ինչպես ծնողների անպտղությունը, այնպես էլ ԱՄԲ-ում կիրառվող տեխնիկան իրենց դերն ունեն: Այսպես կոչված եղբայրների և քույրերի ուսումնասիրություններում (sibling studies) փորձեր են արվել շտկել այս գործոնները՝ համեմատելով ԱՄԲ-ից կամ միևնույն մոր կողմից ինքնաբերաբար բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաները: Ընդհանուր առմամբ, այս ուսումնասիրությունները մատնանշում են այն փաստը, որ ինչպես ԱՄԲ տեխնիկան, այնպես էլ մոր առանձնահատկությունները դեր են խաղում [10]:

Ուրախալի է, որ սկանդինավյան ռեգիստրի ուսումնասիրությունները հայտնաբերել են այդ ռիսկերի զգալի նվազում: Վերջին տարիներին ԱՄԲ-ից հետո միայնակ հղիության մեջ ծնված երեխաների վաղաժամ ծննդաբերության և հղիության տարիքի համար փոքր ծնվելու ռիսկը նախորդ տարիների համեմատ կրճատվել է երկու անգամ: Ինքնաբերաբար բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների մոտ համապատասխան զարգացում չի նկատվել [11]: Այս դրական զարգացման պատճառը հստակ հայտնի չէ, բայց մի քանի գործոններ, հավանաբար, դեր են խաղում, ինչպես օրինակ այն, որ այսօր կանայք անպտղության ավելի կարճ ժամանակահատված ունեն:

ICSI-ն, որն առաջին հերթին օգտագործվում է տղամարդկանց անպտղության դեպքում, ավելի նոր և ավելի ինվազիվ մեթոդ է, քան սովորական ԱՄԲ-ն, որը մասամբ անտեսում է սերմնահեղուկի բնական ընտրությունը և մասամբ պոտենցիալ վնասում է ձվաբջիջի ծրարը: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ICSI-ից հետո ծնված երեխաների մոտ վաղաժամ և ցածր քաշով ծնվելու ռիսկը փոքր-ինչ ավելի քիչ է, քան սովորական ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաները [12]: Ենթադրվում է, որ այս տարբերությունը պայմանավորված է նրանով, որ ICSI հղիության մայրերը վերարտադրողականորեն առողջ են, մինչդեռ սովորական ԱՄԲ-ում սովորաբար անպտղություն է լինում կնոջ մոտ, որն իր հերթին կարող է հանգեցնել երեխայի մի փոքր ավելի վատ ելքի:

Սառեցված/հալված սաղմերի վերադարձը (FET, frozen embryo transfer, սառեցված սաղմի տեղափոխում) զգալիորեն աճել է վերջին տարիներին, առաջին հերթին ծնելիության աճի շնորհիվ այն բանից հետո, երբ սառեցման նոր մեթոդը՝ ապակենումը, ներդրվեց երկար աճեցված սաղմերի համար (բլաստոցիստներ): Բացի այդ, միաժամանակ միայն մեկ սաղմը վերադարձնելու միտումը հանգեցնում է սառեցման ավելի շատ սաղմերի և FET-ների հաճախականության ավելացմանը: ԱՄՆ-ում FET-ն այսօր կազմում է բոլոր ԱՄԲ ցիկլերի գրեթե 80 տոկոսը [14], մինչդեռ Շվեդիայի համար համապատասխան ցուցանիշը 50 տոկոսից քիչ է [14]: Մի քանի ուսումնասիրությունների համաձայն, FET-ից հետո ծնված երեխաների մոտ վաղաժամ ծննդաբերության և ցածր քաշի ավելի ցածր ռիսկ կա, քան այն երեխաները, որոնք ծնվել են թարմ սաղմերի վերադարձից հետո: Այնուամենայնիվ, ցույց է տրված, որ ավելի քան 4500

գրամ քաշով ծնվելու ռիսկը (LGA (large for gestational age) ավելացել է 1,5–2 անգամ՝ համեմատած թարմ սաղմերից հետո ծնված և ինքնաբերաբար բեղմնավորմից հետո ծնված երեխաների [15–18]: Այս տարբերությունների մի քանի հնարավոր բացատրություններ են ընդգծվել. 1) միայն լավագույն որակի սաղմերը գոյատևում են և սառեցումից, և հալվելուց հետո, 2) էնդոմետրիալ էֆեկտը, որտեղ սառեցման վերականգնումը տեղի է ունենում բնական կամ թեթև հորմոնով խթանվող ցիկլում, մինչդեռ էնդոմետրիումը թարմ ցիկլերում, կամ 3) սաղմի էպիգենետիկ փոփոխությունները, որոնք պայմանավորված են հենց սառեցման գործընթացով, ինչը կարող է ազդել նրա ներարգանդային զարգացման վրա:

Սաղմերը 5-6 օրով մինչև բլաստոցիստական փուլ աճեցնելը լայն տարածում է ստացել, և բլաստոցիստի վերադարձն այսօր կազմում է սաղմի վերադարձի մոտավորապես 35 տոկոսը թարմ ցիկլերում և ավելի քան 90 տոկոսը սառեցված ցիկլերում [13]: տարբեր մետավերլուծություններ հաստատում են որ վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկը փոքր-ինչ ավելացել է բլաստոցիստի փոխանցումից հետո՝ համեմատած 2-3-րդ օրվա սաղմերի փոխանցման հետ, բայց երեխաների համար այլ էական տարբերություններ չկան [19–21]:

Նախահիմնականտացիոն գենետիկական թեստավորումը (PGT) ամենահիմնադրված պրոցեդուրան է ԱՄԲ, քանի որ այն մասամբ ներառում է բեղմնավորում ICSI-ով և մասամբ սաղմի բիոպսիա: PGT-ից հետո ծնված երեխաների համեմատաբար սակավաթիվ և փոքր են: ուսումնասիրությունները ցույց չեն տալիս, որ ավելացել են ռիսկերը՝ համեմատած ԱՄԲ-ի հետ: Վաղաժամ կամ ցածր քաշով ծնվելու ռիսկը չի տարբերվում, և արատների վտանգը նույնպես նույնն է թվում [22–26]:

Արատները չափազանց կարևոր են, որը պետք է հետևել, երբ խոսքը վերաբերում է ԱՄԲ-ի բուժման նոր մեթոդներին: Մի շարք ուսումնասիրություններ, ներառյալ մետա-անալիզները, ցույց են տվել, որ ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների մոտ նկատվում է արատների չափավոր բարձր ռիսկ՝ համեմատած ինքնաբերաբար բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների հետ [8, 9, 27, 28]: Ռիսկի աճը կազմել է մոտ 30–40 տոկոս: Մեծ սկանդինավյան հետազոտության մեջ, որին մասնակցել են ավելի քան 90,000 երեխաներ, որոնք ծնվել են ԱՄԲ-ից հետո, լուրջ արատների հաճախականությունը եղել է 3,4 տոկոս ԱՄԲ երեխաների համար, որոնք ծնվել են միայնակ ծնված երեխաների մոտ (single pregnancy)՝ ընդհանուր բնակչության 2,9 տոկոսի համեմատ [29]: Արատների հաճախականությունը չի տարբերվում ԱՄԲ-ից և ICSI-ից հետո ծնված երեխաների միջև [28, 30], ինչպես նաև թարմ և սառեցված սաղմերի վերադարձի միջև [18, 31]: 2010 թվականին հրապարակված շվեդական հետազոտությունը մտահոգություն է առաջացրել բլաստոցիստների հետադարձումից հետո արատների աճի ռիսկի վերաբերյալ՝ համեմատած 2-3-րդ օրվա սաղմերի հետ [32]: Այնուամենայնիվ, ավելի ուշ հրապարակված ավելի մեծ ուսումնասի-

րությունները չեն հաստատել այս բացահայտումը [33, 34]:

Սկանդինավյան բնակչության վերաբերյալ դեռևս չիրապարակված ուսումնասիրության մեջ Հիմնական բացահայտումները եղել են այն, որ ԱՄԲ-ն կապված է խոշոր սրտի արատների, ինչպես նաև լուրջ սրտի արատների բարձր ռիսկի հետ կենդանի ծնված երեխաների մոտ: Բազմապատի հղիությունից ծնված երեխաները ունենին սրտի արատների ամենաբարձր ռիսկը, սակայն ԱՄԲ-ը նույնպես կապված էր միայնակ երեխաների մոտ ռիսկի բարձրացման հետ:

ICSI-ի և ԱՄԲ-ից հետո ծնված միայնակ երեխաների կամ թարմ և սառեցված սաղմի տեղափոխման միջև հայտնաբերված սրտի արատների ռիսկի էական տարբերություն չկար: Թեև ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների մոտ հիմնական սրտի արատների ռիսկն ավելի բարձր է, ռիսկերի բացարձակ աճը կարծես թե համեստ է:

Այժմ բոլորին հայտնի է, որ ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաները ավելի մեծ վտանգ ունեն վաղաժամ և ավելի ցածր քաշով ծնվելու, քան ինքնաբերական վարումից հետո ծնված երեխաները: Սա հիմնականում պայմանավորված է բազմակի ծնունդների հաճախականությամբ, բայց նաև միայնակ ծնված երեխաների մոտ ավելի մեծ ռիսկ կա՝ համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների հետ [9]: Դրա հետ մեկտեղ ավելանում է ճանաչողական խանգարումների, ընթերցանության, գրելու և կենտրոնանալու դժվարությունների և ուղեղային կաթվածի (ՌԿ), ինչպես նաև սրտանոթային և նյութափոխանակության հիվանդությունների ավելի ուշ կյանքի ռիսկը [35, 36]:

ՌԿ և նյարդահոգեբուժական ֆունկցիոնալ փոփոխություն: Շվեդական մեծ ուսումնասիրությունները ԱՄԲ երեխաների մոտ ԱՄԲ-ի վերաբերյալ հրապարակված մոտ հազարամյակի վերջին ցույց տվեցին ՌԿ [2] ռիսկի զգալի աճ: Վերջերս հրապարակված համակարգված ակնարկներում և մետա-վերլուծություններում ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների ՌԿ-ի ռիսկի վերաբերյալ, այդ ցուցանիշը մոտ 2 անգամ էր ԱՄԲ-ով՝ համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորման հետ (հարաբերական ռիսկ [RR] 1,82; 95 % CI 1,41–: 2, 34, համապատասխանաբար, գործակիցը [OR] 2.17; Միայնակ հղիության մեջ ծնված երեխաների համար ռիսկն ավելի ցածր էր (OR 1.36; 95CI 1.16–1.59) [37, 38]: 1990-ից 2014 թվականներին ԱՄԲ-ից հետո ծնված 82,000 երեխաների մեծ սկանդինավյան registry ուսումնասիրությունը ցույց է տվել 3,9/1000 և 3,4/1000 հաճախականություն ԱՄԲ-ից և ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո միայնակ ծնված երեխաների համար [39]: ԱՄԲ-ից հետո ՌԿ-ի վտանգը զգալիորեն նվազել է հետազոտության վերջին հատվածում և այնուհետև այլևս էականորեն չի տարբերվում ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների ռիսկից:

Համակարգային ակնարկում աուտիզմի սպեկտրի խանգարման (ASD), ինտելեկտուալ հաշմանդանության կամ վարքային խանգարման վտանգ չի

հայտնաբերվել ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների համար [37]: Ի հակադրություն, ICSI-ից հետո ծնված երեխաները ունենին ASD-ի (RR 1.49; 95KI 1.05–2.11) և մտավոր հաշմանդանության (RR 1.46; 95KI 1.03–2.08) ավելի բարձր ռիսկ՝ համեմատած սովորական ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների հետ:

Վերջերս հրապարակված մեծ սկանդինավյան ռեգիստրի ուսումնասիրությունը 100,000-ից ավելի երեխաների շրջանում նույնպես ցույց չի տվել ASD-ի կամ ուշադրության դեֆիցիտի/հիպերակտիվության խանգարման (ADHD) վտանգը, սակայն ԱՄԲ-ից հետո միայնակ հղիության մեջ ծնված երեխաների մոտ ուսուցման դժվարությունների և շարժողական խանգարումների մի փոքր ավելացել է ռիսկը: համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորման հետ (ճշգրտված վտանգի հարաբերակցություն [HR] 1.17; 95KI 1.11–1.24) [40]: Հետազոտության մեջ տարբերություն չկար ICSI-ի և սովորական ԱՄԲ-ի միջև:

Եվրոպական բազմակենտրոն հետազոտության մեջ համեմատվել է ICSI-ից, սովորական ԱՄԲ-ից կամ ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո միայնակ հղիության մեջ ծնված գրեթե 1500 5 տարեկան երեխաների Կոգնիթիվ և էմոցիոնալ զարգացումը [41, 42]: Շատ վաղաժամ ծնված երեխաները բացառվել են: Երեք խմբերի միջև տարբերություն չկար Կոգնիթիվ զարգացման կամ վարքային շեղման մեջ:

9-րդ դասարանի դպրոցական կատարողականությունը ԱՄԲ-ից, ICSI-ից և սառեցված/հալված սաղմերի վերադարձից հետո միայնակ ծնված երեխաների մոտ հետազոտվել է մի քանի սկանդինավյան ռեգիստրի ուսումնասիրություններում [43–46]: Չճշգրտված արդյունքները ցույց են տվել, որ ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաները ավելի լավ են գործել, քան ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաները: Կարևոր շփոթեցնող գործոնների ճշգրտումից հետո, ինչպիսին է ծնողների կրթության մակարդակը, եղել են փոքր, բայց էական տարբերություններ ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների օգտին: Ոչ մի տարբերություն չի հայտնաբերվել ICSI-ի և սովորական ԱՄԲ-ի կամ սառեցված/հալված սաղմերի և թարմ սաղմերի վերադարձի միջև:

Չնայած ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաներին վաղաժամ և ցածր քաշով ծնվելու ավելի մեծ վտանգ կա, նրանց համար դա սովորական է առաջին մի քանի տարիներին: Դանիայից իրականացված համակարգված վերանայումը և մետա-վերլուծությունը, որը համեմատում է քաշի և հասակի զարգացումը մինչև 22 տարեկան երեխաների միջև ԱՄԲ-ից հետո (գրեթե 4000 երեխա) և ինքնաբերական հղիությունից հետո ծնված երեխաների միջև, էական տարբերություններ չեն հայտնաբերվել [47]: Վերջերս հրապարակված նորվեգական կոհորտային հետազոտությունը (մոտ 1700 երեխա ծնված ԱՄԲ-ից հետո) նույնպես տարբերություն չի գտել հասակի, քաշի և BMI-ի մեջ 5 և 17 տարեկանում [48]:

Մանկական քաղցկեղ. Մանկական քաղցկեղը հազվադեպ է, և, հետևաբար, անհրաժեշտ են մեծ ուսումնասիրություններ՝ հնարավոր աճող ռիսկը ցույց տալու համար: Կոհորտային հետազոտություն-



ների մեծամասնությունը ցույց չի տվել, որ ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների մոտ քաղցկեղի ընդհանուր ռիսկը չի աճում [49-54], մինչդեռ որոշ կոհորտային ուսումնասիրություններ նկատում են ընդհանուր առմամբ քաղցկեղի բարձր ռիսկ [55, 56] և քաղցկեղի որոշ տեսակների համար [49, 50, 53, 55]: Վերջերս սկանդինավյան ռեգիստր ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ մանկական քաղցկեղի ավելի մեծ ռիսկ ստեղծված/հալված սաղմերի վերադարձից հետո՝ համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորման հետ, սակայն դա հիմնված է համեմատաբար քիչ դեպքերի վրա [53]: Հնարավոր մեխանիզմը կարող է լինել այն, որ ստեղծված/հալված սաղմի տեղափոխումից հետո ծնված երեխաներն ունենան ավելի բարձր քաշ՝ համեմատած թարմ սաղմի տեղափոխման և ինքնաբերական բեղմնավորման հետ [15-18], իսկ ծնելիության բարձր քաշը կապված է մանկական քաղցկեղի ավելի բարձր ռիսկի հետ [57, 58]: Ցուցադրվել է կապ բնածին արատների և քաղցկեղի ռիսկի միջև և ԱՄԲ-ից հետո, և ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո

ծնված երեխաների մոտ՝ ենթադրելով, որ արատները կարող են լինել ԱՄԲ-ից հետո քաղցկեղի ռիսկի ևս մեկ կարևոր միջնորդ [54]:

Ներկայումս ԱՄԲ-ից հետո ծնված երիտասարդների վերարտադրողական առողջության մասին քիչ բան է հայտնի: Բելգիական հետազոտական խումբը ուսումնասիրել է սեռական հասունացման զարգացումը և սեռական հորմոնների մակարդակը դեռահասների մոտ, ովքեր ծնվել են ICSI-ից հետո [59-61]: Տղաների մոտ հայտնաբերվել են սերմնահեղուկի որակի վատթարացման նշաններ՝ համեմատած հասակակիցների հետ, որոնք ծնվել են ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո: Աղջիկների մոտ տարբերություններ չեն հայտնաբերվել: Նաև գերմանական մի ուսումնասիրություն, որը հետևում էր 14-18 տարեկանում (միջինում 16,5 տարեկան) երեխաներին, որոնք ծնվել էին ICSI-ից հետո, ցույց տվեց նորմալ սեռական զարգացում և տղաների, և աղջիկների մոտ [62]:

#### HEALTH OF CHILDREN BORN THROUGH IVF

##### Nona Sargisian

Senior consultant, Gynecology department, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg University, Sweden

##### Abstract

Although most pregnancies resulting from IVF proceed without complications for both mother and baby, the primary concern remains multiple births, which pose the greatest

risk. Even singleton pregnancies from IVF are more prone to premature birth and low birth weight compared to those conceived spontaneously. While there is a slight increase in the incidence of defects, the overall risks are relatively low. Most IVF-conceived babies grow up healthy and develop normally. However, both low and high birth weights can potentially lead to increased morbidity later in life. It is believed that both the underlying infertility issues and the IVF treatment itself contribute to these differences in risk.

#### ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, РОЖДЁННЫХ С ПОМОЩЬЮ ЭКО

##### Нона Саркисян

Старший консультант, отделение гинекологии, Университетская больница Сальгренска, Гётеборгский университет, Швеция

##### Абстракт

Хотя большинство беременностей, наступивших в результате ЭКО, протекают без осложнений как для матери, так и для ребенка, основной проблемой остаются многоплодные роды, которые представляют наибольший риск. Даже одноплодные беременности после ЭКО более

склонны к преждевременным родам и низкому весу при рождении по сравнению с беременностями, наступившими естественным путем. Хотя отмечается незначительное увеличение частоты врожденных дефектов, общие риски остаются относительно низкими. Большинство детей, зачатых с помощью ЭКО, вырастают здоровыми и развиваются нормально. Однако как низкий, так и высокий вес при рождении может привести к повышенной заболеваемости в более позднем возрасте. Считается, что на эти различия в рисках влияют как основные проблемы с фертильностью, так и само лечение ЭКО.

## Գրականության ցանկ

- Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, et al. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet*. 1999;354(9190):1579-85.
- Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, et al. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet*. 2002;359(9305):461-5.
- Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2392-402.
- European UUF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, et al. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(3):hoab026.
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of con-trolled studies. *BMJ*. 2004;328(7434):261.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):551-63.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al; Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(2):138-48.
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from UUF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):485-503.
- Qin JB, Sheng XQ, Wu D, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(2):285-301.
- Westvik-Johari K, Romundstad LB, Lawlor DA, et al. Separating parental and treatment contributions to perinatal health after fresh and frozen embryo transfer in assisted reproduction: a cohort study with within-sibship analysis. *PLoS Med*. 2021;18(6):e1003683.
- Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R, et al. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2015;30(3):710-6.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have ad-verse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):87-104.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics. Is twin childbearing on the decline? Twin births in the United States, 2014–2018. NCHS Data brief No 351, October 2019. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db351.htm>
- Nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning (Q-UUF). <https://www.medscinet.com/qUUF/>
- Pinborg A, Henningsen AA, Loft A, et al. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Hum Reprod*. 2014;29(3):618-27.
- Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2545-53.
- Berntsen S, Pinborg A. Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART). *Birth Defects Res*. 2018;110(8):630-43.
- Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, et al. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):35-58.
- Dar S, Lazer T, Shah PS, et al. Neonatal out-comes among singleton births after blastocyst versus cleavage stage embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):439-48.
- Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, et al. Obstetrical and perinatal outcomes following blastocyst transfer compared to cleavage transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2561-9.
- Alviggi C, Conforti A, Carbone IF, et al. Influence of cryopreservation on perinatal outcome after blastocyst- vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):54-63.
- He H, Jing S, Lu CF, et al. Neonatal outcomes of live births after blastocyst biopsy in preimplantation genetic testing cycles: a follow-up of 1,721 children. *Fertil Steril*. 2019;112(1):82-8.
- Liebaers I, Desmyttere S, Verpoest W, et al. Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 2010;25(1):275-82.
- Sunkara SK, Antonisamy B, Selliah HY, et al. Pre-term birth and low birth weight following preimplantation genetic diagnosis: analysis of 88 010 singleton live births following PGD and UUF cycles. *Hum Reprod*. 2017;32(2):432-8.
- Zhang WY, von Versen-Höyneck F, Kapphahn KI, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with trophectoderm biopsy. *Fertil Steril*. 2019;112(2):283-90.e2.
- Zheng W, Yang C, Yang S, et al. Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies resulting from preimplantation genetic testing: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(6):989-1012.
- Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, et al. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(4):330-53.
- Zhao J, Yan Y, Huang X, et al. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(2):322-33.
- Henningsen AA, Bergh C, Skjaerven R, et al. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(7):816-23.
- Wen J, Jiang J, Ding C, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1331-7.e1-4.
- Pelkonen S, Hartikainen AL, Ritvanen A, et al. Major congenital anomalies in children born after frozen embryo transfer: a cohort study 1995-2006. *Hum Reprod*. 2014;29(7):1552-7.
- Källén B, Finnström O, Lindam A, et al. Blastocyst versus cleavage stage transfer in in vitro fertilization: differences in neonatal outcome? *Fertil Steril*. 2010;94(5):1680-3.
- Dar S, Librach CL, Gunby J, et al; UUF Directors Group of Canadian Fertility and Andrology Society. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst

- versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(4):924-8.
34. Ginström Ernstad E, Bergh C, Khatibi A, et al. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):378.e1-10.
  35. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008;359(3):262-73.
  36. Ueda P, Cnattingius S, Stephansson O, et al. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(4):253-60.
  37. Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, et al. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different IVF treatments: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord.* 2020;12(1):33.
  38. Wang FF, Yu T, Chen XL, et al. Cerebral palsy in children born after assisted reproductive technology: a meta-analysis. *World J Pediatr.* 2021;17(4):364-74.
  39. Spangmose AL, Christensen LH, Henningsen AA, et al. Cerebral palsy in UUP children has declined substantially over time: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2021;36(8):2358-70.
  40. Rönö K, Rissanen E, Bergh C, et al. The neurodevelopmental morbidity of children born after assisted reproductive technology: a Nordic register study from the Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety group. *Fertil Steril.* 2022;117(5):1026-37.
  41. Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, et al. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics.* 2005;115(3):e283-9.
  42. Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, et al; European Study. The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1480-7.
  43. Spangmose AL, Malchau SS, Schmidt L, et al. Academic performance in adolescents born after ART – a nationwide registry-based cohort study. *Hum Reprod.* 2017;32(2):447-56.
  44. Norrman E, Petzold M, Bergh C, et al. School performance in singletons born after assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2018;33(10):1948-59.
  45. Spangmose AL, Malchau SS, Henningsen AA, et al. Academic performance in adolescents aged 15-16 years born after frozen embryo transfer compared with fresh embryo transfer: a nationwide registry-based cohort study. *BJOG.* 2019;126(2):261-9.
  46. Norrman E, Petzold M, Bergh C, et al. School performance in children born after ICSI. *Hum Reprod.* 2020;35(2):340-54.
  47. Bay B, Lyngsø J, Hohwü L, et al. Childhood growth of singletons conceived following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(2):158-66.
  48. Magnus MC, Wilcox AJ, Fadum EA, et al. Growth in children conceived by ART. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1074-82.
  49. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1819-27.
  50. Sundh KJ, Henningsen AK, Källén K, et al. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic UUP and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod.* 2014;29(9):2050-7.
  51. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ, et al. Risk of cancer in children conceived by assisted reproductive technology. *Pediatrics.* 2016;137(3):e20152061.
  52. Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, van den Heuvel-Eibrink MM, et al; OMEGA-steering group. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2019;34(4):740-50.
  53. Sargisian N, Lannering B, Petzold M, et al. Cancer in children born after frozen-thawed embryo transfer: A cohort study. *PLoS Med.* 2022 Sep 1;19(9):e1004078.
  54. Luke B, Brown MB, Nichols HB, et al. Assessment of birth defects and cancer risk in children conceived via in vitro fertilization in the US. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2022927.
  55. Spector LG, Brown MB, Wantman E, et al. Association of in vitro fertilization with childhood cancer in the United States. *JAMA Pediatr.* 2019;173(6):e190392.
  56. Bal MH, Harlev A, Sergienko R, et al. Possible association between in vitro fertilization technologies and offspring neoplasm. *Fertil Steril.* 2021;116(1):105-13.
  57. Magnusson Å, Laivuori H, Loft A, et al. The association between high birth weight and long-term outcomes – implications for assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2021;9:675775.
  58. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 2003;158:724-35.
  59. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, et al. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2811-20.
  60. Belva F, Roelants M, De Schepper J, et al. Reproductive hormones of ICSI-conceived young adult men: the first results. *Hum Reprod.* 2017;32(2):439-46.
  61. Belva F, Roelants M, Vloeberghs V, et al. Serum reproductive hormone levels and ultrasound findings in female offspring after intracytoplasmic sperm injection: first results. *Fertil Steril.* 2017;107(4):934-9.
  62. Sonntag B, Eisemann N, Elsner S, et al. Pubertal development and reproductive hormone levels of singleton ICSI offspring in adolescence: results of a prospective controlled study. *Hum Reprod.* 2020;35(4):968-76.

# A REVIEW OF FROZEN–THAWED CYCLES IN ASSISTED CONCEPTION

Wakim R. <sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Director Avenues Life

<sup>2</sup>Senior Lecturer (Hon), Manchester Metropolitan University

Corresponding Author:

e-mail: rami.wakim@doctor.com

Երկրայացվեց/Получено/Received 08.09.2024

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 25.09.2024

Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## Abstract

FER cycles offer several benefits, including a reduced risk of OHSS and the promotion of single embryo transfer, which helps lower IVF-associated multiple pregnancies. Improved cryopreservation techniques have made pregnancy outcomes from FER comparable to fresh embryo transfer, maximizing the cumulative live birth rate from a single IVF cycle. Awareness of FER protocols and potential complications is important for healthcare providers involved in fertility care.

**Keywords.** Frozen–thawed embryo, Frozen–thawed cycles, endometrium, IVF protocols, pregnancy success rate.

## INTRODUCTION

In the early days of in vitro fertilisation (IVF), embryos were created through fertilisation of one or two eggs collected in a natural cycle and pregnancy rates were low.<sup>1</sup> With the introduction of ovarian stimulation, the number of embryos available to transfer in each fresh cycle increased. Consequently, the transfer of multiple embryos was common and those that were not transferred were discarded. In 1983, Trounsen and Mohr<sup>2</sup> described the first pregnancy from a cryopreserved embryo, with the first baby born after frozen–thawed embryo replacement (FER) also known as frozen–thawed embryo transfer (FET) the following year.<sup>3</sup>

For many years FER/FET was associated with much lower embryo survival and live-birth rates than fresh IVF. However, recent advances in embryology and a better understanding of how to prepare the endometrium for FET have led to improved outcomes.<sup>4, 5</sup> Data from the Human Fertilisation and Embryology Authority

ty<sup>6</sup> suggest the UK live-birth rate for FER is now similar to that of fresh IVF (Figure 1).

The improvement in outcomes associated with FER has been mirrored by a dramatic increase in the number of FER cycles. Between 2012 and 2017, the number of FER cycles undertaken in the UK rose from 11 959 to 23 828 – an increase of 99% – while the total number of fresh cycles declined by 5%. Frozen cycles now account for more than 34% of all cycles.<sup>6</sup> This Review highlights the importance of FER in assisted reproduction; outline the methods of, and indications for, embryo cryopreservation; and discuss the various methods of preparing the endometrium for FER.

## REASONS FOR THE INCREASE IN FROZEN–THAWED EMBRYO REPLACEMENT

### Improved embryology techniques

The aim of embryo cryopreservation is to preserve the embryo in a state of suspended animation.<sup>7</sup> However,

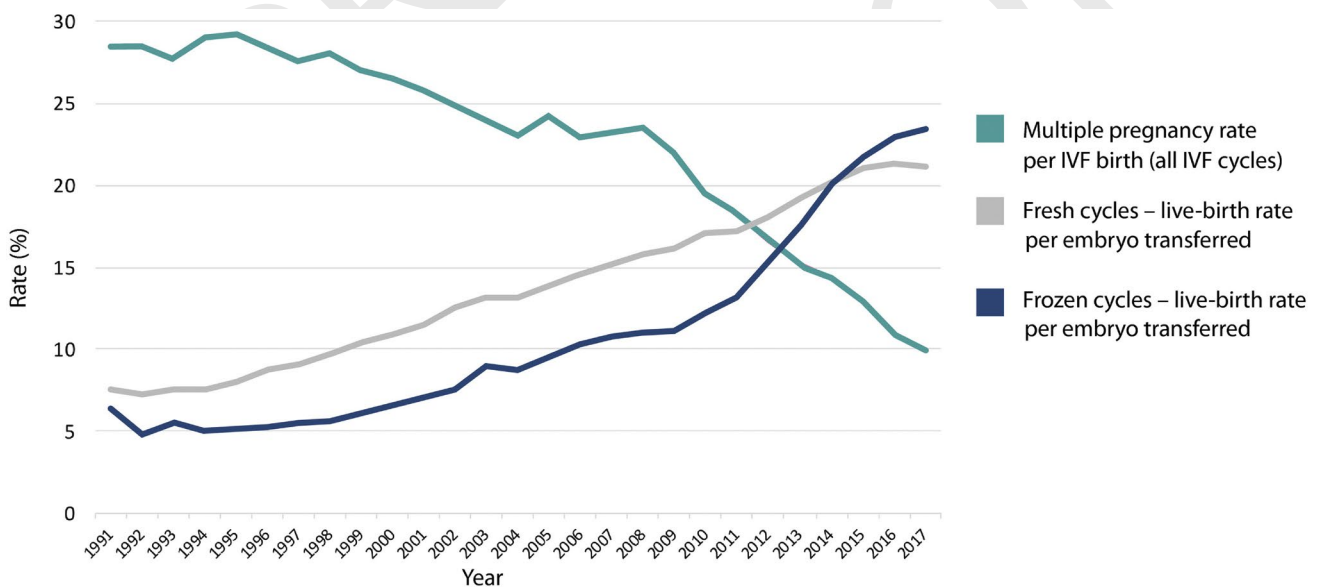


Figure 1. Live-birth rate per embryo transferred and multiple birth rate per live birth (UK). Constructed using Human Fertilisation and Embryology Authority data.<sup>6</sup> IVF = in vitro fertilisation.

er, freezing results in the formation of ice crystals which can damage the embryo.<sup>8</sup> This situation is ameliorated through the use of cryoprotectants, which dehydrate the embryo and prevent ice formation.

Initial embryo cryopreservation strategies focused on slow freezing. This involves dehydration of the embryo, achieved by passing it through a series of low concentration cryoprotectants, followed by a controlled freezing process, which takes around 2 hours and requires a cryo machine. Many IVF units now use a freezing technique known as vitrification which is faster and more convenient, taking only minutes and not requiring large, expensive machinery. During vitrification, the embryo is exposed to high concentrations of cryoprotectants and cooled rapidly by exposing it directly or indirectly to liquid nitrogen. The rapidity of the cooling process prevents water from forming ice crystals, effectively solidifying the cells into a glass-like state and avoiding cellular damage.<sup>9</sup>

Several studies have highlighted higher embryo survival rates following vitrification compared with slow freezing.<sup>4, 10</sup> This translates into improved clinical outcomes, with a 2015 randomised controlled trial (RCT)<sup>11</sup> demonstrating a higher live-birth rate per embryo thawed after vitrification compared with slow freezing. Moreover, a cohort study of more than 30 000 FERs<sup>12</sup> demonstrated a higher live-birth rate per cycle started for vitrified versus slow frozen embryos, with meta-analysis data<sup>13</sup> supporting these findings. The simplicity, speed and high embryo survival rate (more than 95% post-thaw survival) offered by vitrification have led to its widespread uptake into clinical practice.

Embryos can be cryopreserved at any stage of development from the pronuclear (day 1) and cleavage (days 2–4) stages to blastocyst (days 5 and 6).<sup>14</sup> During culture, embryos are inspected at different timepoints, with the number of viable embryos falling over time, as some stop developing. This ‘embryonic arrest’ may be due to chromosomal abnormalities, oxidative stress or inability to activate specific genes. Postponing cryopreservation until blastocyst allows embryos to be observed for longer, to better determine which are viable and avoid freezing embryos unnecessarily. Several studies have demonstrated improved live-birth rates following transfer of embryos cryopreserved at the blastocyst stage compared with embryos at earlier stages.<sup>7, 15, 16</sup> It is clear that blastocyst is the preferred stage of embryo freezing in the UK: 98% of the responding clinics (77% of UK clinics responded) favouring cryopreservation at this stage.<sup>17</sup>

### Widening indications for embryo freezing

Many couples who undergo a fresh IVF cycle will have more than one viable embryo available at the blastocyst stage. Improved outcomes after embryo cryopreservation and FER have allowed clinics to move to a policy of elective single embryo transfer (SET), while maintaining cumulative live-birth rates.<sup>18, 19</sup> Recent years have seen a reduction in the multiple pregnancy

rate associated with IVF (Figure 1), with FER playing a central role in this trend.<sup>6</sup>

With improved success of embryo cryopreservation, the indications for embryo freezing have widened. Slow-developing embryos, which become blastocysts on day 6, are associated with lower pregnancy rates in fresh cycles than are day-5 blastocysts.<sup>20, 21</sup> This may be partly due to the day of transfer being out of synchrony with the endometrial window of implantation.<sup>20, 21</sup> Several studies demonstrate higher pregnancy rates when day-6 embryos are cryopreserved and resynchronised with the endometrium in a subsequent FER cycle compared with fresh transfer on day 6.<sup>22, 23</sup>

A fresh cycle in which all suitable embryos are frozen is known as a ‘freeze-all’ or ‘freeze-only’ cycle. Below are the indications for a freeze-all strategy. Planned freeze-all permits the use of pre-implantation genetic testing, whereby embryos are biopsied and cryopreserved while genetic analysis is undertaken. It also allows for embryo batching when patients are late in their fertile lives and want more than one child, or for fertility preservation in those due to undergo gonadotoxic therapy. It is yet to be proven, but there may also be benefit to the freeze-all approach in cases of recurrent implantation failure.<sup>24, 25</sup>

### Indications for freezing all suitable embryos (freeze-all strategy)

#### Unplanned freeze-all

- Ovarian hyperstimulation syndrome
- Uterine abnormality identified during ovarian stimulation (e.g. endometrial polyp identified during the cycle, fluid in the endometrium)
- Complications of egg-collection procedure (e.g. intraperitoneal bleeding, damage to viscera, pelvic infection)
- Social factors (unable to attend embryo transfer or need to defer pregnancy)
- Raised progesterone on day of trigger injection (continuing research)

#### Planned freeze-all

- Pre-implantation genetic testing
  - Fertility preservation
  - Recurrent implantation failure (continuing research)
- A common reason for an unplanned freeze-all strategy is ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). If an embryo implants during a cycle complicated by or at high risk of OHSS, the resultant rise in human chorionic gonadotrophin (hCG) is associated with an increase in the inflammatory mediator vascular endothelial growth factor and a prolonged, more severe clinical course.<sup>26</sup> The freeze-all approach prevents a rise in hCG, avoiding the development of late OHSS. A Cochrane meta-analysis<sup>27</sup> suggests that if the rate of OHSS is 7% following fresh transfer, in the freeze-all approach it is 1–3%. This is clinically significant given the morbidity associated with the condition. Other acute indications for freezing all suitable embryos include pel-

vic infection, uterine abnormalities (such as fluid in the endometrium) and social factors. The option of freezing all suitable embryos with no adverse effect on cumulative live-birth rate has undoubtedly led to increased flexibility and more individualised patient care in IVF.

### Improved outcomes with a planned freeze-all strategy?

Some clinicians advocate a freeze-all strategy in all fresh cycles in an approach known as 'segmented IVF'.<sup>28</sup> It is postulated that the supraphysiological hormone levels associated with controlled ovarian stimulation may adversely affect endometrial receptivity, reducing the pregnancy rate and impacting perinatal outcomes.<sup>29</sup> Indeed, the histological changes in the endometrium necessary for implantation occur earlier in controlled ovarian stimulation than in the natural cycle.<sup>30–32</sup> Moreover, controlled ovarian stimulation may negatively affect the expression of proteins essential for implantation, such as integrins.<sup>28</sup> In theory this could be corrected by embryo cryopreservation and subsequent FER. However, this remains controversial.

### Pregnancy and live-birth rate

Whether the freeze-all strategy improves clinical pregnancy and live-birth rate compared with fresh embryo transfer in all patients is debatable. A systematic review and meta-analysis in 2013<sup>33</sup> included three RCTs and demonstrated a higher ongoing pregnancy rate associated with the freeze-all strategy compared with fresh transfer. However, one of the included studies was later retracted due to poor methodology, and a subsequent Cochrane meta-analysis<sup>27</sup> found no difference in live-birth rate between patients undergoing elective freeze-all versus those undergoing fresh transfer. Moreover, two large RCTs published in 2018<sup>5, 34</sup> demonstrated no difference in live-birth rate between the freeze-all approach and fresh transfer in ovulatory women. These trials excluded patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS), who are a group considered to be high responders (i.e. those responding strongly to ovarian stimulation).

In high responders, such as those with high antral follicle counts and PCOS, the case for the freeze-all strategy appears stronger. In 2011 an RCT<sup>35</sup> demonstrated a significantly higher ongoing pregnancy rate with the freeze-all approach compared with fresh transfer in those with a total antral follicle count of more than 15. This finding was supported by a 2016 RCT of 1508 women with PCOS,<sup>36</sup> which highlighted a higher live-birth rate with the freeze-all strategy compared with fresh transfer (relative risk [RR] 1.17, 95% confidence interval [CI] 1.05–1.31). Moreover, a 2018 analysis of more than 80 000 cycles from the Society for Assisted Reproduction Technology database in the USA<sup>37</sup> compared the outcomes of women undergoing their first FER after freeze-all approach in their first fresh cycle with those undergoing their first fresh embryo transfer and demonstrated a higher live-birth rate

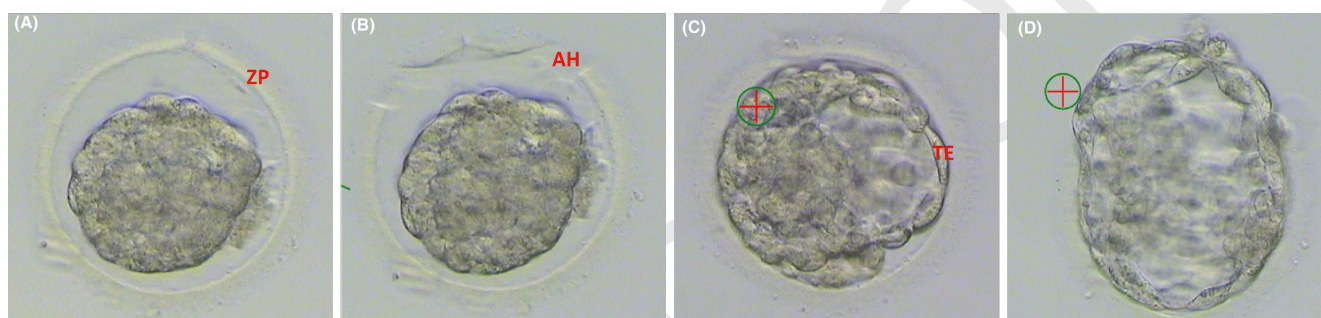
in high responders (15 or more oocytes; 52.0% versus 48.9%,  $P < 0.02$ ) and a lower live-birth rate in intermediate (6–14 oocytes; 35.3% versus 41.2%,  $P < 0.02$ ) and low responders (1–5 oocytes; 11.5% versus 25.9%,  $P < 0.02$ ) associated with the freeze-all strategy. However, caution is warranted, as the reason for the freeze-all approach was poorly documented.

An RCT published in 2019<sup>38</sup> comparing the freeze-all strategy with fresh embryo transfer included 1650 women and highlighted a significantly higher live-birth rate among those in whom the freeze-all strategy was employed compared with fresh transfer (50% versus 40%; RR 1.26, 95% CI 1.14–1.41). This study excluded those at risk of OHSS; therefore, one would expect the number of high responders to be low. However, closer analysis of the study reveals that the patient cohort was young (mean age 28 years) with a relatively high ovarian response. Moreover, the cumulative live-birth rate associated with embryos derived from the fresh cycle was no different in the freeze-all and fresh transfer groups, and the duration to pregnancy was longer in the freeze-all group. These trends of no difference in cumulative live-birth rate between the freeze-all strategy and fresh transfer, and a longer time to pregnancy associated with the freeze-all approach are consistent across many of the published RCTs.<sup>5, 34, 36</sup>

There is some evidence that the freeze-all strategy may be beneficial if there is a premature rise in serum progesterone level in a fresh IVF cycle.<sup>39–41</sup> In fresh IVF a 'trigger' injection of hCG or gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist is administered around 36 hours before oocyte collection to induce oocyte maturation (mimicking the mid-cycle surge of luteinising hormone [LH] seen in a natural cycle). It is postulated that if the serum progesterone is prematurely elevated on the day of trigger, this may shift the endometrial window of implantation, causing asynchrony between the endometrium and the embryo, negatively impacting implantation. Various thresholds of serum progesterone are suggested of between 2.9 and 6.4 nmol/ml.<sup>41–43</sup> However, more data are required before the freeze-all approach can be widely recommended in this situation.

### Maternal and perinatal outcomes

A 2018 meta-analysis,<sup>44</sup> which included 26 studies, broadly compared maternal and perinatal outcomes in fresh versus frozen embryo transfer and concluded that, compared with fresh embryo transfer, conception through FER conveyed a lower relative risk of preterm birth (birth before 37 weeks: RR 0.9, 95% CI 0.84–0.97), low birthweight (<2500 g: RR 0.72, 95% CI 0.67–0.77) and small for gestational age (RR 0.61, 95% CI 0.56–0.67). A second systematic review<sup>45</sup> supports these findings. The risk of antepartum haemorrhage, congenital anomalies, perinatal mortality and admission to a neonatal unit appeared similar between fresh and frozen embryo transfer.<sup>44, 45</sup> However, both meta-analyses highlighted an increased RR of gestational hypertensive disorders and postpartum haem-



**Figure 2.** Microscopic (x200 magnification) images of blastocyst embryos during thaw (with consent of patients). (A) A collapsed embryo. At the time of embryo cryopreservation, embryos are collapsed by disruption of the TE. This is done either mechanically or by laser. The aim of this is to reduce the water content and avoid ice crystal formation. (B) AH. It is possible that the outer coat of the embryo, the ZP, may become hardened during cryopreservation. To help the embryo hatch, a portion of the ZP may be removed at the time of thaw using a laser. (C) A thawed and re-expanded embryo. Embryos are thawed by passing through a series of decreasing concentration cryoprotectants. Expansion of the embryo occurs over around 1–2 hours. (D) A thawed blastocyst hatching through the ZP. The cross marking in the images is the guide for the laser used for AH. AH = assisted hatching; TE = trophoctoderm; ZP = zona pellucida.

orrhage associated with FER. Interestingly, the most recent RCT38 comparing the freeze-all strategy with fresh transfer has also demonstrated a higher rate of pre-eclampsia (by a factor of 3) in the freeze-all group (RR 3.1, 95% CI 1.06–9.30).

There is a well-documented association between FER and large-for-gestational-age babies, with Maheshwari and colleagues' meta-analysis44 concluding that the RR of high birthweight (>4500 g) is 1.85 (95% CI 1.46–2.33) compared with fresh transfer. Moreover, a 2016 observational study46 of more than 112 000 singleton pregnancies demonstrated a higher risk of high birthweight (>4000 g) with FER compared with fresh IVF. These findings are clinically significant considering the association of high birthweight with long-term development of the metabolic syndrome and potentially serious obstetric complications, such as shoulder dystocia and birth trauma.47 Given the difficulty in predicting these complications in obstetric practice, obstetricians should be aware of the association between conception through FER and high birthweight.

The higher birthweight associated with FER is likely multifactorial. The supraphysiological hormone levels seen in fresh IVF may affect endometrial function interfering with placentation and leading to comparatively lighter babies.48 Differences in expression of genes between fresh and frozen-thawed embryos are also implicated.49 In addition, molecular studies describe a higher rate of abnormalities of the intracellular spindle structure necessary for cell division in frozen-thawed compared with fresh blastocysts, which may disrupt the normal mechanisms of cellular division.50

One RCT is the multicentre E-freeze trial, Elective freezing of embryos versus fresh embryo transfer in IVF: a multicentre randomized controlled trial in the UK (E-Freeze). This study, although limited by sample size, provides no evidence to support the adoption of a routine policy of elective freeze in preference to fresh embryo transfer in order to improve IVF effectiveness in obtaining a healthy baby. There was no evidence of a statistically significant difference in outcomes in the

elective freeze group compared to the fresh embryo transfer group: healthy baby rate {20.3% (62/307) versus 24.4% (75/309); risk ratio (RR), 95% CI: 0.84, 0.62 to 1.15}; OHSS (3.6% versus 8.1%; RR, 99% CI: 0.44, 0.15 to 1.30); live birth rate (28.3% versus 34.3%; RR, 99% CI 0.83, 0.65 to 1.06); and miscarriage (14.3% versus 12.9%; RR, 99% CI: 1.09, 0.72 to 1.66). Adherence to allocation was poor in the elective freeze group. The elective freeze approach was more costly and was unlikely to be cost-effective in a UK National Health Service context.51

## PROCESS OF FROZEN-THAWED EMBRYO REPLACEMENT

### Endometrial preparation for frozen-thawed embryo replacement

The process of embryo thaw and re-expansion takes around 1–2 hours and is described in Figure 3. Before a cryopreserved embryo can be thawed and transferred, the endometrium must be prepared, such that it is at its most receptive. The endometrium can be prepared using four main methods: the natural cycle, the modified natural cycle, hormone replacement (medicated FER) or ovarian stimulation. Despite the recent rise in the number of FERs, the optimum protocol for preparation of the endometrium is unknown. Prospective data and meta-analyses undertaken between 2013 and 2017 indicate little difference in outcome between each method, but data are limited and protocols vary between clinics, making conclusions difficult to draw.52–55 Box 2 summarises the characteristics of different methods of endometrial preparation.

## CHARACTERISTICS OF DIFFERENT METHODS OF ENDOMETRIAL PREPARATION FOR FROZEN-THAWED EMBRYO REPLACEMENT

### Natural cycle frozen-thawed embryo replacement

#### Advantages:

- No need for medication (avoids adverse effects)
- Cheaper than medicated frozen-thawed embryo replacement (FER)

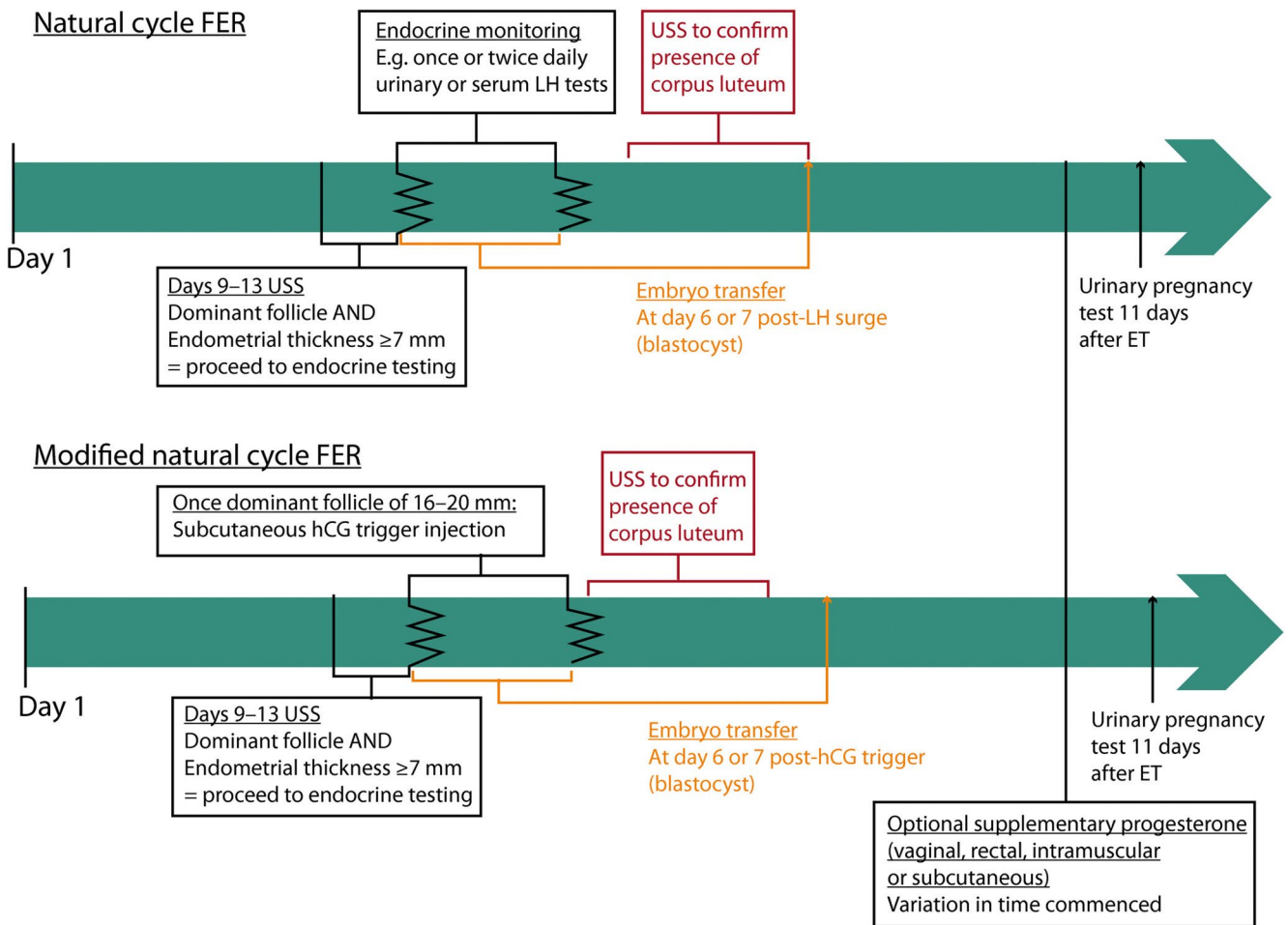


Figure 3

Natural cycle and modified natural cycle FER example cycle timelines. The timeline starts at day 1, which is the first day of the menstrual period. Variation exists between clinics, particularly with regard to the methods used to determine the time of ovulation. ET = embryo transfer; FER = frozen-thawed embryo replacement; hCG = human chorionic gonadotrophin; LH = luteinising hormone; USS = ultrasound scan.

**Disadvantages:**

- Involves intensive ultrasound and endocrine monitoring
- Requires ovulation
- No control over day of embryo transfer, as fixed according to ovulation (so embryo transfer may be over a weekend)
- Cancellation rate around 8–15% of started cycles

**Medicated frozen-thawed embryo replacement**

**Advantages:**

- Permits embryo transfer in anovulatory women
- Allows choice over day of embryo transfer, which is convenient
- In the case of ‘thin endometrium’, the dose and route of estrogen can be modified
- Woman may feel more in control of events
- Relatively low cycle cancellation rate (1–2%)

**Disadvantages:**

- Prolonged course of medication
- Medication may have adverse effects
- More expensive than natural cycle FER

**Ovarian stimulation frozen-thawed embryo replacement**

**Advantages:**

- Permits embryo transfer in anovulatory women who do not want standard medicated FER
- May involve fewer days of medication than standard medicated FER
- Relies on endogenous estradiol, so it may be beneficial in those with absorption issues

**Disadvantages:**

- Requires intensive monitoring
- Medication can cause adverse effects
- Gonadotrophins are associated with a risk of ovarian hyperstimulation syndrome
- Clomifene may have an adverse effect on the endometrium
- Gonadotrophins are expensive

**Natural cycle frozen-thawed embryo replacement**

Natural cycle FER involves ultrasound and monitoring for signs of ovulation, with embryo transfer timed accordingly (Figure 3). Following FER, embryo implantation and development are supported by the endogenous



hormones secreted by the corpus luteum. Given that ovulation occurs in natural cycle FER, abstinence from intercourse or barrier contraception is recommended to reduce the risk of multiple pregnancy through natural conception.

Natural cycle FER avoids medication, which is costly and can have adverse effects. However, the rate of cycle cancellation associated with natural cycle FER is relatively high, with estimates of around 8–15% versus 1–2% for medicated FER.<sup>54, 56</sup> A cycle may be cancelled when no dominant follicle is seen, the LH surge is not diagnosed, bleeding occurs or the endometrium is of insufficient thickness.

There is debate regarding the most effective monitoring strategy to detect ovulation. A common approach involves ultrasound monitoring of the ovaries to identify a dominant follicle, followed by blood and/or urine LH testing. Embryo transfer is usually undertaken on day 6 or 7 after LH surge for a blastocyst stage embryo.<sup>57</sup> Consequently, the date of embryo transfer is fixed in time relative to ovulation. This can be inconvenient when managing clinical workflow, particularly if a clinic is closed at weekends. Moreover, identifying the LH surge represents a challenge. There is variability in the profile of the LH surge between cycles, even in the same woman;<sup>58, 59</sup> the rise in urine LH can lag behind blood by a number of hours and urine monitoring kits have a high false-negative rate.<sup>60, 61</sup> Consequently, some clinics also perform regular ultrasound scans to confirm ovulation and test for the rise in serum progesterone that follows luteinisation.

#### Modified natural cycle frozen–thawed embryo replacement

An exogenous hCG trigger can be used to more accurately define the time of ovulation in the ‘modified natural cycle’. The dominant follicle is tracked until it is 16–20 mm in diameter, after which an hCG injection is administered (Figure 3). Retrospective data comparing hCG triggering with endocrine monitoring in natural cycle FER are conflicting,<sup>62–65</sup> and only two small RCTs have made this comparison.<sup>66, 67</sup> The first involved 124 women and was stopped early because of a low pregnancy rate in the hCG group.<sup>66</sup> The second involved 60 women and demonstrated no difference in clinical pregnancy or live-birth rates.<sup>67</sup> Consequently, there remains debate as to which approach is superior.

The benefit of supplementary luteal phase progesterone in natural cycle FER is unclear. One RCT<sup>68</sup> demonstrated a higher live-birth rate in patients administering vaginal progesterone from the evening of embryo transfer. However, one RCT and several retrospective studies<sup>65, 69–71</sup> have demonstrated no benefit to supplementary progesterone in modified natural cycle FER, with a large retrospective analysis undertaken in 2016 showing no benefit in true natural cycle FER.<sup>65</sup> Despite limited evidence of benefit, there does not appear to be a detrimental effect of supplementary progesterone on pregnancy and live-birth rate.

#### Hormone replacement (medicated) frozen–thawed embryo replacement

The process of medicated FER is outlined in Figure 5. Medicated FER permits embryo transfer in women with infrequent or no ovulation. It involves administration of oral and/or subcutaneous estrogen to induce endometrial proliferation. The endometrium is monitored via ultrasound and once target criteria are achieved (after approximately 2 weeks of estrogen), progesterone is introduced to encourage endometrial decidualisation. Embryo transfer is usually on the fifth or sixth day of progesterone for blastocysts.<sup>57, 72</sup> However, optimal timing may vary between individuals, with research continuing to identify histological or genomic tests to determine the personalised window of implantation.<sup>73–78</sup>

There is reasonable evidence that estrogen can be continued for several weeks before the introduction of progesterone in medicated FER with no adverse effect on clinical pregnancy rate.<sup>79</sup> Consequently, medicated FER offers flexibility over timing of embryo transfer, which is convenient for women and when managing clinic workflow.

During medicated FER it is imperative that the endometrium is not exposed to endogenous progesterone, which could shift the window of implantation. In theory, the high dose of exogenous estrogen should prevent ovulation. However, some protocols involve pituitary downregulation through administration of a GnRH agonist, either subcutaneously or intranasally, for around 3 weeks before commencing estrogen. The benefit of this ‘pituitary suppression’ is unknown, with only a small number of RCTs addressing the issue.<sup>80–83</sup> Given that GnRH agonists prolong the medicated FER cycle and are associated with hypoestrogenic adverse effects, an alternative is daily subcutaneous GnRH antagonist injections given alongside estrogen to block pituitary and ovarian activity directly. The use of GnRH antagonist in medicated FER has been insufficiently studied and the results of a continuing RCT comparing medicated FER with and without GnRH antagonist are keenly awaited (clinicaltrials.gov, NCT03763786).

#### Ovarian stimulation cycles

Frozen–thawed embryos can also be transferred as part of a mild ovarian stimulation cycle. This offers patients with ovulatory problems an alternative to standard hormone replacement FER. Traditional ovulation induction regimens involve low-dose gonadotrophin injections or clomifene. The limited available evidence shows equivalent pregnancy rates between gonadotrophin FER and both medicated and natural cycle FER.<sup>84–86</sup> However, gonadotrophin protocols are complicated, involve intensive monitoring and carry a risk of OHSS. Consequently, the use of gonadotrophin for FER is uncommon. Similarly, clomifene is not widely used in FER, as it may have an anti-estrogen effect on the endometrium and has been associated with a thin endometrium with abnormal subendometrial blood flow.<sup>55, 87, 88</sup>

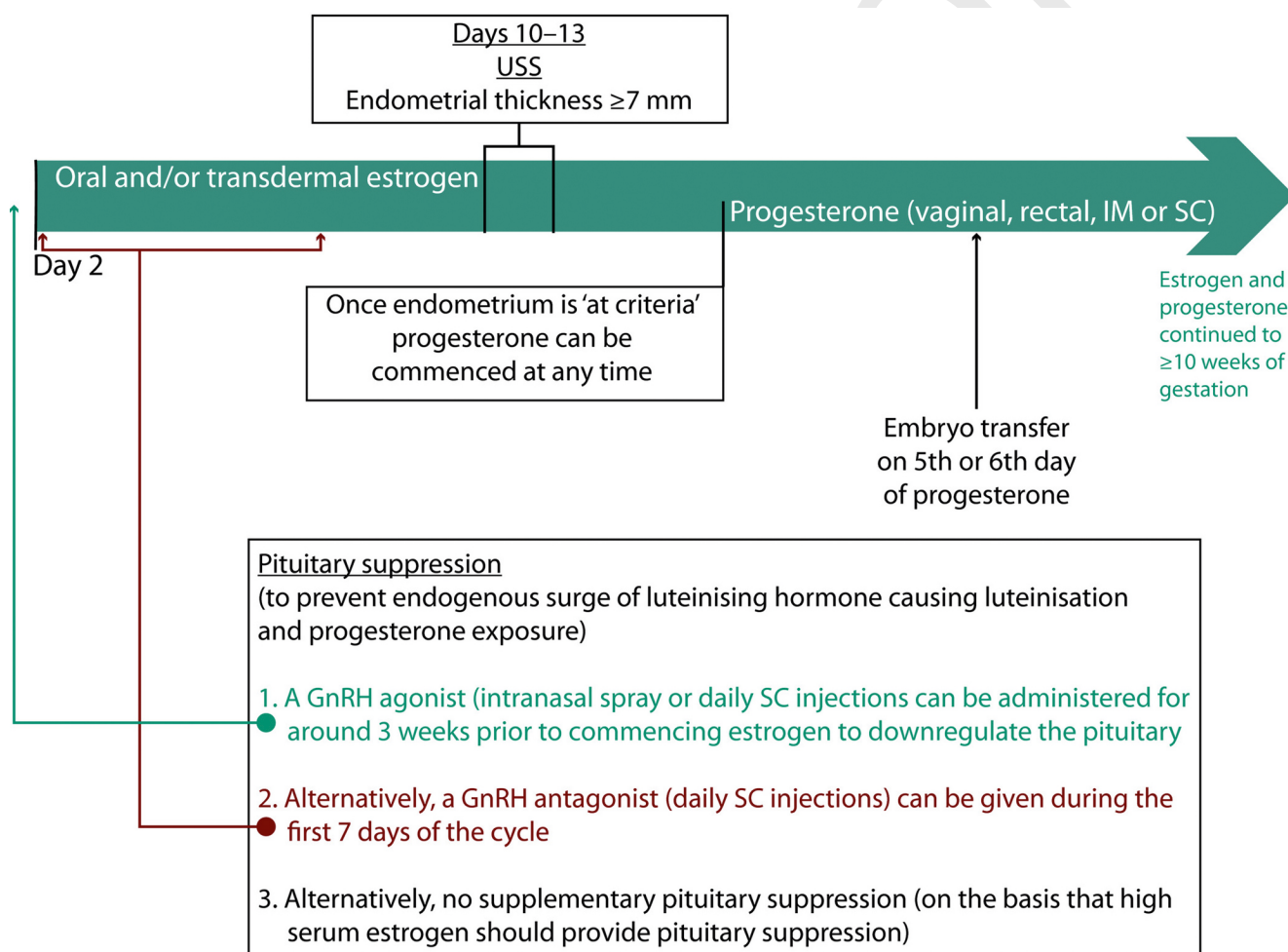


Figure 4

Hormone replacement (medicated) FER example cycle timeline. The cycle starts on day 2 of the menstrual period. Variation exists between clinics, particularly with regard to the use of pituitary suppression, the route of estrogen and progesterone, and the criteria used to assess the endometrium on ultrasound. FER = frozen-thawed embryo replacement; GnRH = gonadotrophin-releasing hormone; IM = intramuscular; SC = subcutaneous; USS = ultrasound scan.

There has been recent interest in the aromatase inhibitor letrozole, which is used as an ovulation induction agent in PCOS. Patients taking letrozole have increased endometrial expression of integrin, a marker of endometrial receptivity, suggesting that letrozole may aid implantation.<sup>87-90</sup> Letrozole FER requires fewer days of medication than medicated FER and small retrospective studies suggest at least equivalent clinical pregnancy rates.<sup>91-93</sup>

#### Endometrial thickness in frozen-thawed embryo replacement

The minimum endometrial thickness needed before FER is controversial, with a cut-off of 7 mm often used on the basis of meta-analysis data from fresh IVF cycles.<sup>94</sup> However, in an analysis of 768 medicated FER cycles,<sup>95</sup> a higher pregnancy rate was demonstrated with an endometrial thickness of 9–14 mm compared with 7–8 mm. Others have demonstrated a poor correlation between endometrial thickness and outcome, instead favouring more complex criteria involving endometrial pattern.<sup>96</sup> However, these more complex criteria can be difficult to translate into routine clinical practice.

A 2018 analysis of more than 18 000 FERs from the Canadian ART Registry<sup>97</sup> demonstrated a reduction in clinical pregnancy and live-birth rates with each millimetre decrease in endometrial thickness below 7 mm. The difference in live-birth rate between women with an endometrial thickness of more than 7 mm and those with a thickness of 6.0–6.9 mm was 4.6% (odds ratio 1.29, 95% CI 1.03–1.62). However, it is important to balance the decrease in live-birth rate associated with thin endometrium against the effect that recurrently cancelling cycles may have on the cumulative chance of live birth over the long term. While it is prudent to try different methods of endometrial preparation in those with thin endometrium, in some an endometrial thickness greater than 7 mm will be unachievable.

#### Calculation of estimated due date

The day of egg collection in fresh IVF is akin to ovulation in the natural cycle, which occurs around 2 weeks after the first day of the last menstrual period. Consequently, the theoretical gestational age of a pregnancy at the time of fresh or frozen embryo transfer is 2 weeks plus the age of the embryo (in other words,

2 weeks and 5 days for a blastocyst). The pregnancy test is normally undertaken 11 days after blastocyst transfer, which is 4 weeks and 2 days of gestation.

**Consent for use of cryopreserved embryos**

When embryos are owned by two people, having been created using their own or donor gametes, UK law permits the freezing, storage and transfer of these embryos only with the consent of both people (in the case of surrogacy consent of the surrogate would also be required for transfer).<sup>98</sup>

In cases of fertility preservation before fertility-compromising treatment, storing of an individual’s gametes rather than embryos may be preferable to prevent future withdrawal of consent.

**CONCLUSION**

The number and proportion of FER cycles undertak-

en in the UK and worldwide has increased dramatically over recent years. It is important for general obstetricians and gynaecologists to be aware of this trend, as well as the process of FER and the potential issues that may arise both during the cycle and in any resulting pregnancy.

Improved embryo cryopreservation techniques have resulted in outcomes for FER that are similar to fresh embryo transfer. FER maximises the cumulative live-birth rate of a fresh in vitro fertilisation (IVF) cycle by using excess embryos and encourages a policy of single embryo transfer; this has contributed to a fall in the multiple pregnancy rate associated with IVF. Freezing all suitable embryos in a fresh cycle reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome.

The endometrium is prepared for FER by a natural or medicated protocol; the optimum method is unknown.

**ОБЗОР ЗАМОРОЖЕННЫХ–РАЗМОРОЖЕННЫХ ЦИКЛОВ В ВСПОМОГАТЕЛЬНОМ ЗАЧАТИИ**

**Рами Вахим**

Клинический директор в Avenues Life. Старший преподаватель (почетный), Манчестерский столичный университет

**Абстракт**

Циклы переноса замороженных эмбрионов (FER) предлагают несколько преимуществ, включая снижение риска синдрома гиперстимуляции яичников (OHSS) и продви-

жение практики переноса одного эмбриона, что помогает снизить количество многоплодных беременностей, связанных с ЭКО. Улучшенные методы криоконсервации сделали результаты беременности после FER сопоставимыми с результатами после переноса свежих эмбрионов, что увеличивает общий уровень живорождений за один цикл ЭКО. Важно, чтобы медицинские работники, занимающиеся вопросами фертильности, были осведомлены о протоколах FER и возможных осложнениях.

**ՍԱՌԵՑՎԱԾ-ՄԵՌՆԱԾ ՑԻԿԼԵՐԻ ՎԵՐԱՆԱՅՈՒՄ՝ ՕԳՆՈՒԹՅԱՆ ՀՂԻՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ**

**Ռամի Վակիմ**

Avenues Life կլինիկական տնօրեն: Մանչեսթերի համալսարանի ավագ (պատվավոր) դասախոս

**Ամփոփագիր**

Սառեցված սաղմերի փոխանակման (FER) ցիկլերը ունեն մի շարք առավելություններ, ներառյալ ձվարանների գերաբորբւլեմային սինդրոմի (OHSS) ռիսկի նվազեցումը և մեկ սաղմի փոխանակման խթանումը, ինչը օգնում է

նվազեցնել բազմապտուղ հղիությունների քանակը, որոնք կապված են արտամարմնային բեղմնավորման (IVF) հետ: Կրիոպահպանման բարելավված տեխնիկաները FER-ի հղիության արդյունքները համեմատելի են դարձրել թարմ սաղմի փոխանակման հետ, ինչը հնարավորություն է տալիս առավելագույնի հասցնել ընդհանուր կենդանի ծնունդների թիվը մեկ IVF ցիկլում: Կարևոր է, որ բեղմնավորման խնամքի մեջ ներգրավված առողջապահական մասնագետները տեղյակ լինեն FER-ի արժանագրությունների և հնարավոր բարդությունների մասին:

**References**

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366.
2. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983; 305: 707–9.
3. Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, Rijkmans CM, Drogendijk AC. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril* 1984; 42: 293–6.
4. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90: 186–93.
5. Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, Huynh BG, Ha DT, Pham TD, et al. IVF transfer of fresh or frozen embryos in women without polycystic ovaries. *N Engl J Med* 2018; 378: 137–47.
6. Human Fertilisation and Embryology Authority . Fertility Treatment 2017: Trends and Figures. London: HFEA; 2019
7. Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril* 2014; 102: 19–26.
8. Mazur P. Kinetics of water loss from cells at subzero temperatures and the likelihood of intracellular freezing. *J Gen Physiol* 1963; 47: 347–69.
9. Rall WF, Fahy GM. Ice free cryopreservation of mouse embryos at –196 degrees C by vitrification. *Nature* 1985; 313: 573–5.
10. Balaban B, Urman B, Ata B, Isiklar A, Larman MG, Hamilton R, et al. A randomized controlled study of human Day 3 embryo cryopreservation by slow freezing or vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. *Hum Reprod* 2008; 23: 1976–82.
11. Debrock S, Peeraer K, Fernandez Gallardo E, De Neubourg D, Spiessens C, D’Hooghe TM. Vitrification of

- cleavage stage day 3 embryos results in higher live birth rates than conventional slow freezing: a RCT. *Hum Reprod* 2015; 30: 1820–30.
12. Li Z, Wang YA, Ledger W, Edgar DH, Sullivan EA. Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study. *Hum Reprod* 2014; 29: 2794–801.
  13. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 139–55.
  14. Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 536–54.
  15. Holden EC, Kashani BN, Morelli SS, Alderson D, Jindal SK, Ohman-Strickland PA, et al. Improved outcomes after blastocyst-stage frozen-thawed embryo transfers compared with cleavage stage: a Society for Assisted Reproductive Technologies Clinical Outcomes Reporting System study. *Fertil Steril* 2018; 110: 89–94.e2.
  16. Surrey E, Keller J, Stevens J, Gustofson R, Minjarez D, Schoolcraft W. Freeze-all: enhanced outcomes with cryopreservation at the blastocyst stage versus pronuclear stage using slow-freeze techniques. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 411–7.
  17. Noble M, Child T. Frozen-thawed embryo transfer (FET): A UK-wide survey of IVF clinics highlighting wide variation in practice and an analysis of 578 patients comparing GnRH-antagonist with GnRH-agonist pituitary suppression in medicated FET. *BJOG* 2019; 126(S2): 194.
  18. McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, De Neubourg D, Dumoulin JCM, et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ* 2010; 341: c6945.
  19. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD003416.
  20. Shapiro BS, Richter KS, Harris DC, Daneshmand ST. A comparison of day 5 and day 6 blastocyst transfers. *Fertil Steril* 2001; 75: 1126–30.
  21. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Wells D. Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos. *Mol Hum Reprod* 2014; 20: 117–26.
  22. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Ross R. Contrasting patterns in in vitro fertilization pregnancy rates among fresh autologous, fresh oocyte donor and cryopreserved cycles with the use of day 5 or day 6 blastocysts may reflect differences in embryo-endometrium synchrony. *Fertil Steril* 2008; 89: 20–6.
  23. Richter KS, Shipley SK, McVeary I, Tucker MJ, Widra EA. Cryopreserved embryo transfers suggest that endometrial receptivity may contribute to reduced success rates of later developing embryos. *Fertil Steril* 2006; 86: 862–6.
  24. Magdi Y, El-Damen A, Fathi AM, Abdelaziz AM, Abd-Elfatah Youssef M, Abd-Allah AA-E, et al. Revisiting the management of recurrent implantation failure through freeze-all policy. *Fertil Steril* 2017; 108: 72–7.
  25. Shapiro BS, Garner FC. Recurrent implantation failure is another indication for the freeze-all strategy. *Fertil Steril* 2017; 108: 44.
  26. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, Coddington CC, Schwartz LB, Gordon K, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod* 2016; 31: 1997–2004.
  27. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD011184.
  28. Weinerman R, Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertil Steril* 2014; 102: 10–8.
  29. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 515–22.
  30. Lass A, Peat D, Avery S, Brinsden P. Histological evaluation of endometrium on the day of oocyte retrieval after gonadotrophin-releasing hormone agonist-follicle stimulating hormone ovulation induction for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 3203–5.
  31. Nikas G, Develioglu OH, Toner JP, Jones HW. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum Reprod* 1999; 14: 787–92.
  32. Zapantis G, Szmyga MJ, Rybak EA, Meier UT. Premature formation of nucleolar channel systems indicates advanced endometrial maturation following controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2013; 28: 3292–300.
  33. Roque M, Lattes K, Serra S, Solà I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 99: 156–62.
  34. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women. *N Engl J Med* 2018; 378: 126–36.
  35. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfers in high responders. *Fertil Steril* 2011; 96: 516–8.
  36. 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: 523–33.
  37. Acharya KS, Acharya CR, Bishop K, Harris B, Raburn D, Muasher SJ. 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: 880–7.
  38. Wei D, Liu JY, Sun Y, Shi Y, Zhang B, Liu JQ, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 1310–8.
  39. Healy MW, Patounakis G, Connell MT, Devine K, DeCherney AH, Levy MJ, et al. Does a frozen embryo transfer ameliorate the effect of elevated progesterone seen in fresh transfer cycles? *Fertil Steril* 2016; 105: 93–9.e1.
  40. Yang S, Pang T, Li R, Yang R, Zhen X, Chen X, et al. The individualized choice of embryo transfer timing for patients with elevated serum progesterone level on the HCG day in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized clinical study. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: 355–8.
  41. Ochsenkühn R, Arzberger A, von Schönfeldt V, Gallwas J, Rogenhofer N, Crispin A, et al. Subtle progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration is associated with lower live birth rates in women undergoing assisted reproductive technology: a retrospective study with 2,555 fresh embryo transfers. *Fertil Steril* 2012; 98: 347–54.
  42. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jen-

- kins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod* 2010; 25: 2092–100.
43. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Embryo cryopreservation rescues cycles with premature luteinization. *Fertil Steril* 2010; 93: 636–41.
  44. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update* 2018; 24: 35–58.
  45. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey IY. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2018; 109: 330–9.
  46. Maheshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril* 2016; 106: 1703–8.
  47. Dyachenko A, Ciampi A, Fahey J, Mighty H, Oppenheimer L, Hamilton EF. Prediction of risk for shoulder dystocia with neonatal injury. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1544–9.
  48. Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, Vollenhoven BJ, Lutjen PJ, Osianlis T, et al. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 808–21.
  49. Shaw L, Sneddon SF, Brison DR, Kimber SJ. Comparison of gene expression in fresh and frozen-thawed human preimplantation embryos. *Reproduction* 2012; 144: 569–82.
  50. Chatzimeletiou K, Morrison EE, Panagiotidis Y, Vanderzwalmen P, Prapas N, Prapas Y, et al. Cytoskeletal analysis of human blastocysts by confocal laser scanning microscopy following vitrification. *Hum Reprod* 2011; 27: 106–13.
  51. E-Freeze. Randomized Controlled Trial: *Hum Reprod* 2022 Mar 1;37(3):476–487. doi:10.1093/humrep/deab279.
  52. Groenewoud ER, Cantineau AEP, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 458–70.
  53. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJM, de Bruin JP, et al. A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer. *Hum Reprod* 2016; 31: 1483–92.
  54. Mounce G, McVeigh E, Turner K, Child TJ. Randomized, controlled pilot trial of natural versus hormone replacement therapy cycles in frozen embryo replacement in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2015; 104: 915–20.e1.
  55. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD003414.
  56. Sathanandan M, Macnamee MC, Rainsbury P, Wick K, Brinsden P, Edwards RG. Replacement of frozen-thawed embryos in artificial and natural cycles: a prospective semi-randomized study. *Hum Reprod* 1991; 6: 685–7.
  57. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod* 2017; 32: 2234–42.
  58. Ecochard R, Bouchard T, Leiva R, Abdulla S, Dupuis O, Duterque O, et al. Characterization of hormonal profiles during the luteal phase in regularly menstruating women. *Fertil Steril* 2017; 108: 175–82.e1.
  59. Park SJ, Goldsmith LT, Skurnick JH, Wojtczuk A, Weiss G. Characteristics of the urinary luteinizing hormone surge in young ovulatory women. *Fertil Steril* 2007; 88: 684–90.
  60. Miller PB, Soules MR. The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 13–7.
  61. Ghazeeri GS, Vongprachanh P, Kutteh WH. The predictive value of five different urinary LH kits in detecting the LH surge in regularly menstruating women. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 321–6.
  62. Chang EM, Han JE, Kim YS, Lyu SW, Lee WS, Yoon TK. Use of the natural cycle and vitrification thawed blastocyst transfer results in better in-vitro fertilization outcomes: cycle regimens of vitrification thawed blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28: 369–74.
  63. Tomás C, Alsbjerg B, Martikainen H, Humaidan P. Pregnancy loss after frozen-embryo transfer: a comparison of three protocols. *Fertil Steril* 2012; 98: 1165–9.
  64. Weissman A. What is the preferred method for timing natural cycle frozen-thawed embryo transfer? *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 66–71.
  65. Montagut M, Santos-Ribeiro S, De Vos M, Polyzos NP, Drakopoulos P, Mackens S, et al. Frozen-thawed embryo transfers in natural cycles with spontaneous or induced ovulation: the search for the best protocol continues. *Hum Reprod* 2016; 31: 2803–10.
  66. Fatemi HM, Kyrrou D, Bourgain C, Van den Abbeel E, Griesinger G, Devroey P. Cryopreserved-thawed human embryo transfer: spontaneous natural cycle is superior to human chorionic gonadotropin-induced natural cycle. *Fertil Steril* 2010; 94: 2054–8.
  67. Weissman A, Horowitz E, Ravhon A, Steinfeld Z, Mutzafi R, Golan A, et al. Spontaneous ovulation versus HCG triggering for timing natural-cycle frozen thawed embryo transfer: a randomized study. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 484–9.
  68. Bjuresten K, Landgren B-M, Hovatta O, Stavreus-Evers A. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. *Fertil Steril* 2011; 95: 534–7.
  69. Eftekhari M, Rahsepar M, Rahmani E. Effect of progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized controlled trial. *Int J Fertil Steril* 2013; 7: 13–20.
  70. Kim CH, Lee YJ, Lee K-H, Kwon SK, Kim SH, Chae HD, et al. The effect of luteal phase progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles. *Obstet Gynecol Sci* 2014; 57: 291–6.
  71. Kyrrou D, Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Van den Abbeel E, Camus M, Devroey P. Vaginal progesterone supplementation has no effect on ongoing pregnancy rate in HCG-induced natural frozen-thawed embryo transfer cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150: 175–9.
  72. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbañ G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial Preparation for Women Undergoing Embryo Transfer with Frozen Embryos or Embryos Derived from Donor Oocytes. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
  73. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril* 2004; 81: 1333–43.
  74. Gomaa H, Casper RF, Esfandiari N, Bentov Y. Non-synchronized endometrium and its correction in non-ovulato-

- ry cryopreserved embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online* 2015; 30: 378–84.
75. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril* 2013; 100: 818–24.
76. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril* 2011; 95: 50–60, 60.e1–15.
77. Bassil R, Casper R, Samara N, Hsieh T-B, Barzilay E, Orvieto R, et al. Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 1301–5.
78. Shi C, Han HJ, Fan LJ, Guan J, Zheng XB, Chen X, et al. Diverse endometrial mRNA signatures during the window of implantation in patients with repeated implantation failure. *Human Fertility (Camb)* 2018; 21: 183–94.
79. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simón C, Remohí J, et al. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4399–404.
80. Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, Bonu MA, Sciajano R, Flamigni C. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2002; 77: 956–60.
81. Azimi Nekoo E, Chamani M, Shahrokh Tehrani E, Hossein Rashidi B, Davari Tanha F, Kalantari V. Artificial endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with depot gonadotropin releasing hormone agonist in women with regular menses. *J Family Reprod Health* 2015; 9: 1–4.
82. Simon A, Hurwitz A, Zentner BS, Bdolah Y, Laufer N. Transfer of frozen-thawed embryos in artificially prepared cycles with and without prior gonadotrophin-releasing hormone agonist suppression: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1998; 13: 2712–7.
83. El-Toukhy T. Pituitary suppression in ultrasound-monitored frozen embryo replacement cycles. A randomised study. *Hum Reprod* 2004; 19: 874–9.
84. Wright KP, Guibert J, Weitzen S, Davy C, Fauque P, Olivennes F. Artificial versus stimulated cycles for endometrial preparation prior to frozen-thawed embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 321–5.
85. Peeraer K, Couck I, Debrock S, De Neubourg D, De Loecker P, Tomassetti C, et al. Frozen-thawed embryo transfer in a natural or mildly hormonally stimulated cycle in women with regular ovulatory cycles: a RCT. *Hum Reprod* 2015; 30: 2552–62.
86. Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, Yarali I, Bozdog G. Preparation of endometrium for frozen embryo replacement cycles: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 1287–304.
87. Baruah J, Roy KK, Rahman SM, Kumar S, Sharma JB, Kar-makar D. Endometrial effects of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome using spiral artery Doppler. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 311–4.
88. Gonen Y, Casper RF. Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Hum Reprod* 1990; 5: 670–4.
89. Ganesh A, Chauhan N, Das S, Chakravarty B, Chaudhury K. Endometrial receptivity markers in infertile women stimulated with letrozole compared with clomiphene citrate and natural cycles. *Syst Biol Reprod Med* 2014; 60: 105–11.
90. Thomas K, Thomson A, Wood S, Kingsland C, Vince G, Lewis-Jones I. Endometrial integrin expression in women undergoing in vitro fertilization and the association with subsequent treatment outcome. *Fertil Steril* 2003; 80: 502–7.
91. Hu YJ, Chen YZ, Zhu YM, Huang HF. Letrozole stimulation in endometrial preparation for cryopreserved-thawed embryo transfer in women with polycystic ovarian syndrome: a pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 283–9.
92. Li SJ, Zhang YJ, Chai XS, Nie MF, Zhou YY, Chen JL, et al. Letrozole ovulation induction: an effective option in endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 289: 687–93.
93. Munch EM, Burger NZ. Uterine preparation prior to frozen embryo transfer using letrozole: a case series. *Fertil Steril* 2018; 109: e39.
94. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 530–41.
95. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2008; 89: 832–9.
96. Gingold JA, Lee JA, Rodriguez-Purata J, Whitehouse MC, Sandler B, Grunfeld L, et al. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers. *Fertil Steril* 2015; 104: 620–5.
97. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018; 33: 1883–8.
98. HM Government. The Human Fertilisation and Embryology (Statutory Storage Period for Embryos and Gametes) Regulations 2009. London: The Stationery Office; 2009

# COMPREHENSIVE SYSTEMATIC REVIEW OF HYSTEROSALPINGO-CONTRAST SONOGRAPHY (HYCOSY) AND HYSTEROSALPINGO-FOAM SONOGRAPHY (HYFOSY)

## Panayotidis C.

MRCOG, MSc, MD. Attiki Iatriki advanced gynaecological ultrasound and hysteroscopic centre, Greece

Corresponding Author:  
e-mail: costapan@hotmail.com

Ներկայացվեց/Получено/Received 17.07.2024  
Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 18.08.2024  
Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## Abstract

Hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) and hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) are modern, minimally invasive techniques used to assess the patency of the fallopian tubes, an essential aspect of evaluating female infertility. This systematic review aims to provide a comprehensive overview of these techniques, including their principles, procedural details, efficacy, safety, and comparison with traditional methods such as hysterosalpingography (HSG). The review synthesizes findings from recent studies, clinical trials, and meta-analyses to offer insights into the advantages, limitations, and clinical applications of HyCoSy and HyFoSy, with a particular focus on cost analysis and economic implications.

**Keywords:** Hysterosalpingo-contrast sonography, HyCoSy, hysterosalpingo-foam sonography, HyFoSy, tubal patency

## INTRODUCTION

Infertility affects approximately 10-15% of couples worldwide, with tubal factors accounting for a significant proportion of female infertility cases [1]. Assessing tubal patency is a critical step in infertility investigations. Traditional methods such as hysterosalpingography (HSG) and laparoscopy with chromopertubation, though effective, have limitations including invasiveness, radiation exposure, and patient discomfort [2]. HyCoSy and HyFoSy have emerged as alternatives, offering real-time, radiation-free, and less invasive options [3, 4]. This review systematically examines the available literature on HyCoSy and HyFoSy, focusing on their diagnostic accuracy, safety profiles, patient tolerability, cost-effectiveness, and comparative effectiveness.

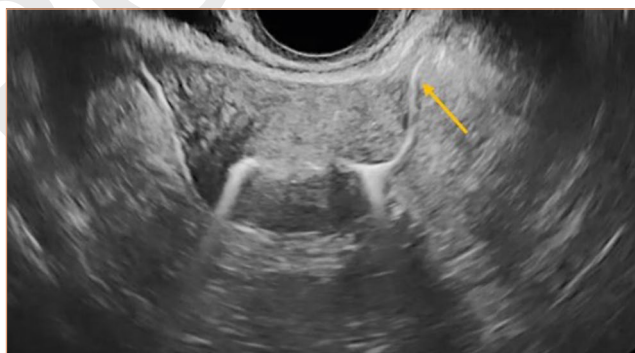
## METHODOLOGY

A systematic search was conducted in databases including PubMed, Embase, and Cochrane Library for studies published between January 1998 and June 2024. Keywords included “HyCoSy,” “HyFoSy,” “fallopian tube patency,” “infertility,” “contrast sonography,” “foam sonography,” “3D HyCoSy,” “3D HyFoSy,” and “cost analysis.” Inclusion criteria were peer-reviewed articles, clinical trials, meta-analyses, and systematic

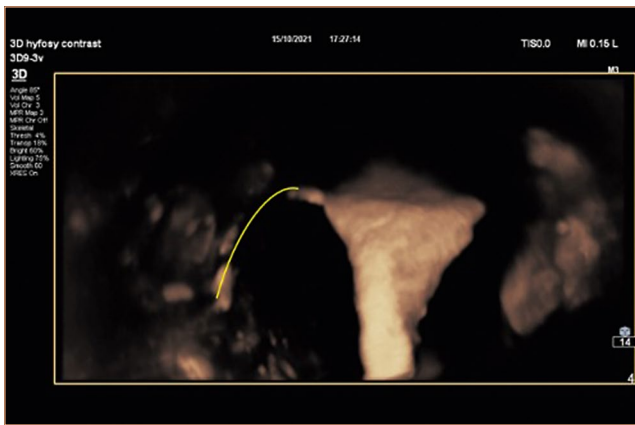
reviews focusing on the diagnostic use of HyCoSy and HyFoSy. Studies were excluded if they were not available in English, were case reports, or did not focus primarily on tubal patency assessment.

## PRINCIPLES OF HYCOSY AND HYFOSY

HyCoSy involves the transvaginal ultrasound-guided introduction of a contrast medium (usually an ultrasound contrast agent like Echovist® or saline with microbubbles) into the uterine cavity and fallopian tubes. The movement of the contrast medium through the



**Image 1.** illustration of HYFOSY bilateral passage of ExEm® Foam, in this snapshot the passage from the left tube is seen clearly see yellow arrow



**Image 2.** 3D HyFoSy study, the uterus is seen from its posterior view, the left tube is seen with partial passage of the foam, yellow line

tubes is observed in real-time using ultrasound, allowing for the assessment of tubal patency [5].

HyFoSy, on the other hand, uses a gel-based or foam contrast medium such as ExEm® Foam. The foam is instilled into the uterine cavity and observed as it travels through the fallopian tubes using ultrasound, see image 1. The use of foam enhances the visibility as contrast medium, potentially improving diagnostic accuracy and patient comfort [6].

### 3D IMAGING IN HYCOSY AND HYFOSY

The integration of three-dimensional (3D) imaging technology in HyCoSy and HyFoSy procedures has shown promise in enhancing the accuracy and diagnostic capabilities of these techniques, see image 2.

- **Enhanced Visualization:** 3D imaging provides a more comprehensive view of the uterine cavity and fallopian tubes, allowing for better spatial resolution and more detailed assessment of tubal patency and uterine anomalies [7].
- **Improved Accuracy:** Studies have indicated that 3D HyCoSy and 3D HyFoSy can improve diagnostic accuracy compared to 2D imaging. For example, Alcázar et al. demonstrated that 3D power Doppler HyCoSy significantly improved the visualization of tubal patency and identified peritubal adhesions more accurately than 2D HyCoSy [8].
- **Quantitative Analysis:** 3D imaging allows for quantitative analysis of the uterine and tubal structures, which can be useful in planning treatment strategies and monitoring therapeutic outcomes [9].

### CONTRAST MEDIA: TYPES AND ANALYSIS

#### HyCoSy Contrast Media

- **Echovist® (Levovist):**
  - **Composition:** Contains galactose and palmitic acid, forming microbubbles when mixed with water.
  - **Advantages:** Good echogenicity, widely studied.
  - **Limitations:** Potential for allergic reactions, discomfort during the procedure. These contrast media are not licensed for use in gynaecological invasive ultrasound techniques.

- **Studies:** Exacoustos et al. demonstrated that Echovist® provides clear visualization of tubal patency with high diagnostic accuracy [10].
- **Author Experienced Opinion:** Echovist® is reliable and provides consistent results, although some patients may experience transient discomfort during the procedure mainly because higher volume of medium is necessary to be used.

#### Saline with Microbubbles:

- **Composition:** Saline solution mixed with air to create microbubbles.
- **Advantages:** Inexpensive, readily available, minimal risk of allergic reactions.
- **Limitations:** Short-lived echogenicity, requiring rapid imaging.
- **Studies:** Klangsin et al. found saline with microbubbles to be effective for tubal patency assessment, with comparable accuracy to HSG [11].
- **Author Experienced Opinion:** Saline with microbubbles is cost-effective and easy to prepare, but the imaging window is shorter, necessitating swift execution by the sonographer.

#### HyFoSy Contrast Media

- **ExEm® Foam:**
  - **Composition:** A gel-based medium combined with air to create a foam. It is licensed for use in intra-uterine cavity as contrast medium.
  - **Advantages:** Enhanced visibility, better adherence to tubal walls, less discomfort.
  - **Limitations:** Slightly more expensive than saline, rare cases of allergic reactions.
  - **Studies:** Ludwin et al. reported high sensitivity and specificity for ExEm® Foam, making it a preferred choice in many clinical settings [12].
  - **Experienced author Opinion:** ExEm® Foam is particularly effective for difficult cases where detailed visualization is essential. Its ability to provide sustained visibility makes it highly useful in clinical practice.

### EFFICACY AND DIAGNOSTIC ACCURACY

Several studies have evaluated the efficacy and diagnostic accuracy of HyCoSy and HyFoSy compared to traditional methods. Key findings include:

- **Sensitivity and Specificity:** Both HyCoSy and HyFoSy demonstrate high sensitivity and specificity in detecting tubal patency, often comparable to HSG and laparoscopy. A meta-analysis by Dreyer et al [13] reported a pooled sensitivity and specificity of HyCoSy compared with laparoscopy with chromopertubation of 0.92 (95% CI, 0.87–0.95) and of 0.89 (95% CI, 0.83–0.93), respectively. The pooled sensitivity and specificity of HyCoSy compared with HSG were 0.94 (95% CI, 0.88–0.97) and 0.91 (95% CI, 0.87–0.95), respectively, using Echovist®.

The sensitivity and specificity of hysterosalpingo-foam sonography compared with laparoscopy were



0.75 (95% CI 0.71 to 0.79) and 0.70 (95% CI 0.65 to 0.74) respectively [14]. The sensitivity of HyFoSy for detecting tubal patency was 76.3% with a specificity of 40%. The positive and negative predictive values were 82.9% and 30.8% respectively [15]. A comparison of hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) and hysterosalpingo-contrast sonography with saline medium (HyCoSy) in the assessment of tubal patency [16] showed higher proportion of patients in the HyCoSy group required crossover testing for verification of the findings. Whether HyFoSy is as accurate as HSG in evaluating tubal patency was studied by van Rijswijk J et al., [17] and concluded that HyFoSy and HSG have a concordance of 85%.

While both techniques are effective, some studies suggest that HyFoSy may provide superior visualization due to the properties of the foam contrast medium. The foam's ability to adhere to the tubal walls and produce clear, sustained images can enhance diagnostic accuracy. This is because the microbubbles within the foam tend to coalesce and stabilize quickly, preventing the formation of larger bubbles compared to those created in normal saline. The high echogenicity of air and the characteristic flow of microbubbles in Exem® foam make the movement easily distinguishable, even for less experienced gynecologists, avoiding confusion with natural bubble movements often seen in the adjacent intestines near the uterine cornua and fallopian tubes.

However, experienced sonographers can identify the microbubble flow within normal saline with practice, as their ability to recognize specific image patterns improves over time. This is why HyCoSy is considered operator-dependent for tubal screening. The sonographic signal created with Exem® foam is more uniform and last longer, allowing both tubes to be studied and compared effectively. In contrast, when using normal saline and microbubbles for HYCOSY, the bubbles need to be regenerated to achieve a similar flow, which can be challenging when studying the second tube and comparing findings. To address this, specialized devices like FemVue® [18] have been developed, which can provide a constant flow with a consistent amount of microbubbles injected into the uterine cavity.

- **Comparison with HSG:** Studies indicate that HyCoSy and HyFoSy offer similar diagnostic accuracy to HSG but with the added benefits of no radiation exposure and better patient tolerance. For example, Ludwin et al. found that HyFoSy had a sensitivity of 94.2% and a specificity of 89.3% compared to HSG [19].
- **Real-time Visualization:** One of the significant advantages of HyCoSy and HyFoSy is the ability to provide real-time visualization of tubal patency, allowing immediate assessment and reducing the need for follow-up procedures [20].
- **Impact of 3D Imaging:** The use of 3D imaging further enhances these benefits. Ludwin et al. highlighted that 3D HyFoSy provided clearer and more

detailed images compared to 2D imaging, improving the overall diagnostic process [6, 8,9,21,22.].

- **Author Experienced Opinion:** In clinical practice, the real-time feedback and immediate results provided by HyCoSy and HyFoSy significantly enhance the patient experience and allow for prompt decision-making regarding further fertility treatments.

#### SAFETY AND PATIENT TOLERABILITY

- **Safety:** Both procedures are generally safe, with minimal risk of complications. The most common adverse effects reported include mild discomfort, transient pain, and minor vaginal bleeding. Serious complications such as infection or allergic reactions to the contrast medium are rare [23,24].
- **Patient Tolerability:** Studies consistently report higher patient tolerability for HyCoSy and HyFoSy compared to HSG. The absence of radiation [25], the minimally invasive nature, and the use of ultrasound contribute to a more comfortable experience.

A patient satisfaction survey by Saunders et al. indicated that 85% of patients preferred HyFoSy over HSG [16, 26].

- **Author Experienced Opinion:** often report less anxiety and discomfort with HyCoSy and HyFoSy compared to HSG, making these procedures more acceptable and easier to perform in an outpatient setting.

#### CLINICAL OUTCOMES

Recent studies have investigated the impact of HYCOSY and HYFOSY techniques on clinical outcomes including spontaneous pregnancy rates after the tests. Hardel et al. [27] compared pregnancy rates following intrauterine insemination (IUI) after HyFoSy and HSG, finding no significant difference in pregnancy rates but suggesting that HyFoSy might offer a quicker time to pregnancy due to more comprehensive and rapid management. Bisogni et al [28] using advanced ultrasound technique of

4D transvaginal scan and HYCOSY reported 30% of spontaneous pregnancy for young healthy women (358 patients) with bilateral or unilateral tubal patency of 30% within 2 months after the HYCOSY. Van Schoubroeck et al. studied 359 women post HyFoSy; 81 conceived spontaneously, with the majority of conceptions occurring within the first one to three menstrual cycles [29].

The author gives a comprehensive etiology why after HSG or HYFOSY / HYCOSY we observe following the tests after 1 to 2 months higher rates of spontaneous pregnancies. In all so far published reports, no one has commented about the existence of a dominant follicle during the HYCOSY or HYFOSY test, the dominant follicle measurements, and which day of the menstrual cycle the test was performed. The test of HyCoSy / HyFoSy usual-



**Image 3.** An example of an Exocervical catheter



**Image 4.** During the demonstration on a uterine model, the distal tip of the catheter is securely positioned on the exocervix. This placement helps prevent any potential reflux of the medium during the injection

ly is done the eighth, ninth or tenth day of the menstrual but it can be done in pre and post ovulatory phase of the cycle. In other words, for women that HyCoSy or HyFoSy show bilateral tubal passage some patients may undertake intercourse in the next days but some not, however, if the gynecologist who performed the test, calculate the potential day of ovulation and indicate this encouraging the patience to have intercourse then the chances for spontaneous conception are raised. So it may not be the technique as such that increase the fertility but the fact that for some couples, their intercourses are best synchronized with ovulation knowing that the tubes likely are patent. This observation is based on unpublished data of the author and the success rate for

the next 2-3 months is about 15-20 %. The calculation of the increased size of the dominant follicle is based on 1-1.5 mm growth per day -mean diameter of the dominant follicle. The practice to calculate in a normal cycle, the day of ovulation using ultrasound is not commonly performed and most of the fertility services would like to know about the condition of the fallopian tubes without enhancing the synchronization of intercourse, taking advantage of this technique.

### COST ANALYSIS

The cost of HyCoSy and HyFoSy procedures is influenced by several factors, including the price of contrast media, the intrauterine or intracervical catheter, and the overall procedural costs.

- **Contrast Media Costs:** The cost of Echovist® and ExEm® Foam can be significantly higher than saline with microbubbles. For instance, ExEm® Foam costs approximately \$150-200 per procedure, whereas saline with microbubbles can cost as little as \$10-20 [30, 31].
- **HYCOSY – HYFOSY Catheter Costs:** The specialized catheters used in these procedures can add to the overall cost. Single-use catheters typically range from \$30-50 each [32]. It is important to note that there are two types of catheters used:
  - the exocervical see image 3 and 4
  - the intracervical or intrauterine catheter see image 5 and 6

The exocervical has a conical end, which is used like a cork to obstruct the cervix avoiding reflux of the contact medium / or saline. The intracervical or intrauterine catheter are double lumen catheters having an inflatable balloon in order obstruct the inner part of the cervix or to be positioned at the level of uterine isthmus. The amount of fluid needed for bilateral passage of the contrast medium depends as well on the type of catheter which is used for this procedure; the ones that they are exocervical may need couple of milliliters more fluid in order to increase the intrauterine in pressure in a such level to allow bilateral passage. In the contrary using intrauterine catheters positioned higher up the amount of fluid needed for bilateral visualization is much less. Overall, 4 ml of medium should be (under good conditions and if the uterus is completely normal in shape) enough to demonstrate bilateral passage. This is a fact that should be taking into consideration when expensive contrast mediums are used.

- **Total Procedure Costs:** When considering the total procedure costs, including sonographer fees, radiologist fees, and facility charges, the average cost of HyCoSy or HyFoSy ranges from \$300-600 per procedure [33]. In Europe a HSG is valued for about 150-200 Euros (where reusable instruments are used), expert ultrasonographer who combine advanced gynecological ultrasound assessment and medium injection for HYFOSY or HYCOSY may charge 180-250

euros. Some if only the HYCOSY is done commenting only about the tubal patency without completing a full gynaecological ultrasound assessment may charge as much as for HSG meaning 150 Euros.

- **Cost-Effectiveness:** Despite the higher initial costs, HyCoSy and HyFoSy can be more cost-effective in the long run. The real-time results, reduced need for additional imaging, and lower risk of complications can offset the higher costs of contrast media and specialized catheters. A cost-effectiveness analysis by Maheshwari et al. concluded that HyFoSy was more cost-effective than HSG when considering the overall patient journey and associated costs [30, 31].

As well consideration should be given for the cost those doctors who practice in a sequential way regarding the ultrasound assessment, meaning some offer a first visit with endovaginal assessment and after this a secondary visit for HYCOSY or HYFOSY. The cost should add the cost of these 2 separate examinations which overpass the 250+300 euros. In other words best cost effectiveness is to be expected when we combine gynaecological scan (complete assessment for fertility) and then during the same examination session to proceed with contrast medium injection for the assessment of the tubes in one appointment.

- **Author Experienced Opinion:** While the initial costs of HyCoSy and HyFoSy might be higher, the long-term benefits and potential savings from reduced follow-up procedures make them a cost-effective choice for many clinics essentially for those women who appear to have normal uterus and tubes. Importance should be given on how to manage cases where the HyCoSy- HyFoSy suggest obstruction (uni or bilateral). it is concerning that some practices do not proceed with the diagnostic (and some times therapeutic when surgery can be done) laparoscopy and proceed directly to IVF-ICSI techniques. In these cases, the accuracy of the ultrasonographer is not evaluated with the danger to overestimated false pathological findings.

#### DISCUSSION AND FUTURE RESEARCH DEVELOPMENTS

HyCoSy and HyFoSy represent significant advancements in the field of reproductive medicine, offering safe, effective, and patient-friendly alternatives for assessing tubal patency. The integration of 3D imaging technology further enhances the diagnostic capabilities of these procedures, making them valuable tools in infertility investigations. The choice of contrast media, procedural techniques, and the expertise of the operator are crucial factors influencing the success and diagnostic accuracy of HyCoSy and HyFoSy. Ongoing research and technological advancements are expected to further improve these techniques, making them even more accessible and cost-effective.

Future research should focus on long-term outcomes of patients diagnosed using HyCoSy and HyFoSy, comparative studies to refine protocols, and technological

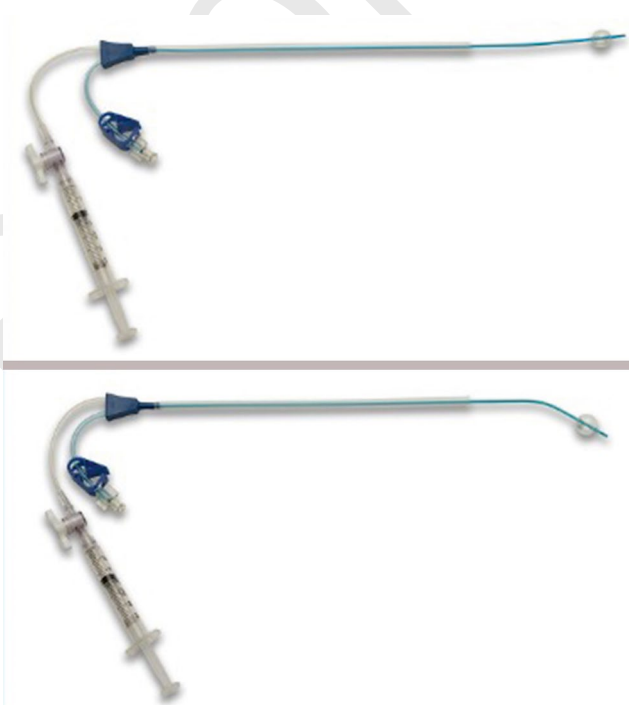


Image 5. intracervical / intrauterine double lumen catheter for HSG, HYCOSY and HYFOSY.

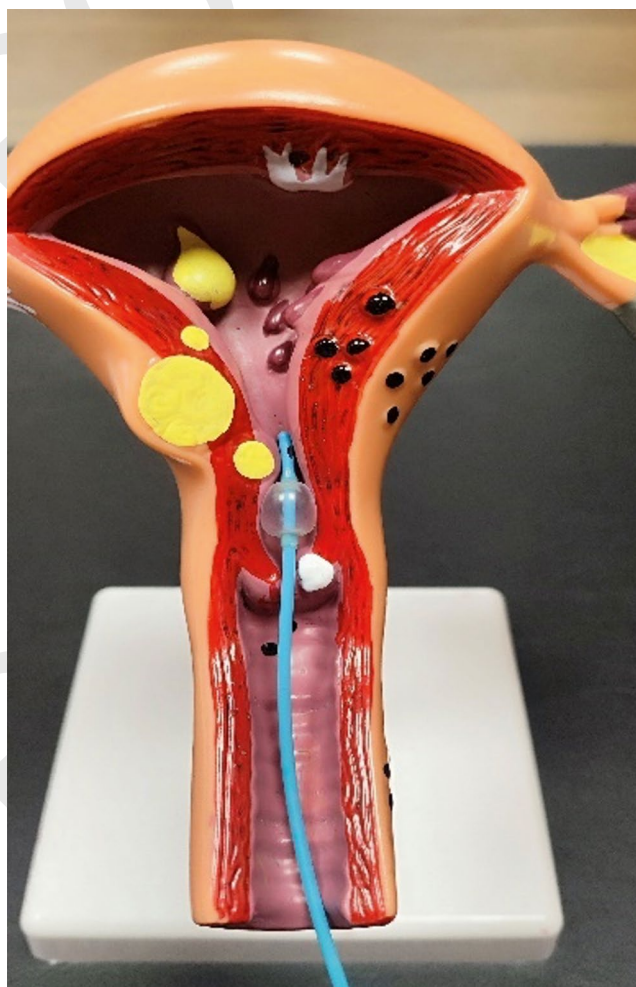


Image 6. During the demonstration on a uterine model, the catheter is positioned within the upper part of the cervical isthmus. The catheter is secured by inflating a small balloon, which effectively blocks the upper part of the cervix

advancements to further improve diagnostic accuracy and patient experience. Additionally, studies exploring the integration of these techniques into broader infertility treatment pathways will be valuable. Emerging contrast agents and improvements in ultrasound technology also hold promise for enhancing the effectiveness of these procedures.

Appropriate training is another issue for the future research. A difficult question to answer is about who should perform HYGOSY or HYFOSY? and what training level or ultrasound capacity should be achieved before the operator is practicing these techniques. There are 3 levels of ultrasound capacity as described by the European federation of societies for ultrasound in Medicine [34]. Regarding the gynaecological ultrasound Level 1 corresponds to basic level where the operator is able to recognize normal anatomy, for level 2 the operator acquires the capacity to recognize and describe common pathologies and level 3 correspond to an expert level where advanced ultrasound techniques are routinely used. However, there is no guideline or standards described so far about who can perform HYGOSY or HYFOSY. HyCoSy and HyFoSy is one of the four invasive ultrasound guided techniques (the other three are the Oocyte Pick UP, the Embryo transfer, the transvaginal cyst aspiration).

The author suggests that the HYFOSY or HYGOSY for tubal patency exploration should be undertaken by ultrasonographer or gynecologist with at least level 2

experience and from those that are trained in 3D gynaecological imaging. Although these techniques are used more than 10-15 years few reported what is the real accuracy of the tests in current practice and what should be the “acceptable” rate of false positives or negatives tolerated outside the research studies set up. Due to the commercial interests promoting patient friendly techniques, more and more gynecologists undertake these services without having completed a scrutinized training and after a short period of learning (mainly on how to introduce the catheter) start to provide services on tubal patency with ultrasound assessment. A guideline and standards of practice for these new techniques is mandatory for accurate and safe use of HYGOSY and HYFOSY.

### CONCLUSION

HyCoSy and HyFoSy are valuable diagnostic tools for assessing tubal patency, offering significant advantages over traditional methods such as HSG. Their high diagnostic accuracy, safety, patient tolerability, and cost-effectiveness make them preferable choices in modern infertility investigations. The integration of 3D imaging technology further enhances their diagnostic capabilities, providing detailed and accurate assessments of tubal patency and uterine anomalies. Continued research and technological advancements will likely further improve these techniques, making them indispensable in the field of reproductive medicine.

### ВСЕОБЪЕМЛЮЩИЙ СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ГИСТЕРОСАЛЬПИНГОКОНТРАСТНОЙ СОНОГРАФИИ (HYCOSY) И ГИСТЕРОСАЛЬПИНГОПЕНОЙ СОНОГРАФИИ (HYFOSY)

**Панайотидис К.**

Центр передовой гинекологической ультразвуковой диагностики и гистероскопии Attiki Iatriki, Греция

#### Абстракт

Гистеросальпингоконтрастная сонография (HyCoSy) и гистеросальпингопеновая сонография (HyFoSy) — это современные, минимально инвазивные методы, используемые

для оценки проходимости маточных труб, что является важным аспектом при обследовании женского бесплодия. Данный систематический обзор направлен на всесторонний анализ этих методик, включая их принципы, детали проведения, эффективность, безопасность и сравнение с традиционными методами, такими как гистеросальпингография (HSG). В обзоре обобщены результаты недавних исследований, клинических испытаний и мета-анализов с целью предоставить информацию о преимуществах, ограничениях и клиническом применении HyCoSy и HyFoSy, с особым акцентом на анализ затрат и экономические последствия.

### ՀԻՍՏԵՐՈՍԱԼՊԻՆԳՈՒՆԳՈՒՆՏՐՈՒՍԱՍԱՅԻՆ ՍՈՆՈԳՐԱՖԻԱՅԻ (HYCOSY) ԵՎ ՀԻՍՏԵՐՈՍԱԼՊԻՆԳՈՒ ՓՐՓՈՒՐԱՅԻՆ ՍՈՆՈԳՐԱՖԻԱՅԻ (HYFOSY) ՀԱՄԱՊԱՐՓԱԿ ԱԿՆԱՐԿ

**Պանայոտիդիս Կ.**

Գերձայնային ախտորոշման և հիստերոսկոպիայի առաջատար կենտրոն Attiki Iatriki, Հունաստան

#### Ամփոփագիր

Հիստերոսալպինգոկոնտրաստային սոնոգրաֆիան (HyCoSy) և հիստերոսալպինգո փրփուրային սոնոգրաֆիան (HyFoSy) ժամանակակից, նվազագույն ինվազիվ մեթոդներ են, որոնք կիրառվում են արգանդափողերի անցանելիության գնահատման համար, ինչը կարևոր է

կանանց անպտղության հետազոտման գործընթացում: Այս համակարգված ակնարկը նպատակ ունի համապարփակ վերլուծել այս մեթոդները՝ ներառյալ դրանց սկզբունքները, ընթացակարգերի մանրամասները, արդյունավետությունը, անվտանգությունը և համեմատությունը ավանդական մեթոդների, ինչպիսիք են հիստերոսալպինգոգրաֆիան (HSG): Ակնարկում ամփոփվում են վերջերս կատարված ուսումնասիրությունների, կլինիկական փորձարկումների և մետա-վերլուծությունների արդյունքները՝ ներկայացնելու HyCoSy և HyFoSy մեթոդների առավելությունները, սահմանափակումները և կլինիկական կիրառությունը, հատուկ շեշտադրումով ծախսերի վերլուծության և տնտեսական հետևանքների վրա:

## References

1. Evers JL. Female subfertility. *Lancet*. 2002;360(9327):151-159.
2. Steinkeler JA, Woodfield CA, Lazarus E, Hillstrom MM. Female infertility: a systematic approach to radiologic imaging and diagnosis. *Radiographics*. 2009;29(5):1353-1370.
3. Exacoustos C, et al. Contrast-tuned imaging and Doppler ultrasound in the assessment of tubal patency. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):1300-1305.
4. Saunders RD, et al. Hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy): a new technique for tubal patency testing. *Hum Reprod*. 2012;27(3):715-720.
5. Emanuel MH, et al. A prospective comparative study of chlamydia antibody testing, hysterosalpingography, and hysterosalpingo-contrast sonography in subfertile women. *Fertil Steril*. 1998;70(5):948-955.
6. Ludwin A, et al. Three-dimensional hysterosalpingo-foam sonography (3D-HyFoSy) with ExEm® Foam for the evaluation of fallopian tube patency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(2):245-247.
7. Alcázar, J L et al. Two-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography compared to three/four-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography for the assessment of tubal occlusion in women with infertility/subfertility: a systematic review with meta-analysis. *Human Fertility* 2020;25(1), 43–55.
8. Alcázar JL, et al. Three-dimensional power Doppler hysterosalpingo-contrast sonography for the assessment of tubal patency and peritubal adhesions. *J Ultrasound Med*. 2009;28(12):1559-1564
9. JFA KW, et al. Comparative effectiveness of 3D imaging in hysterosalpingo-contrast-sonography versus conventional methods for evaluating tubal patency. *Fertil Steril*. 2021;115(4):891-900
10. Exacoustos, R., et al. Hysterosalpingo-contrast-sonography with Echovist for the assessment of tubal patency: a comparison with laparoscopy and hysterosalpingography. *Hum Reprod*. 2009;24(3):606-12.
11. Klangsin, S., et al. Hysterosalpingo-Foam Sonography for Tubal Patency Testing: Comparison with Hysterosalpingography and Laparoscopy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):668-74
12. Ludwin, A., et al. Hysterosalpingo-Foam Sonography (HyFoSy) with ExEm® Foam for Tubal Patency Testing: A Comparative Study. *Hum Reprod*. 2016;31(4):809-17.
13. Dreyer K, et al. Hysterosalpingo-contrast-sonography (HyCoSy) in the diagnosis of tubal patency: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(7):1392-1402
14. Le MT, et al. Diagnostic accuracy of hysterosalpingo-foam sonography for assessment of fallopian tube patency in infertile women. *Reprod Biomed Online*. 2024 May 16;49(3):104112
15. Dordoni D, et al. Comparison of hysterosalpingo-foam-sonohysterography (HyFoSy) with laparoscopic chromosalpingography in the assessment of tubal patency in infertile patients. *Fertil Steril*. 2013 Sep;100(3 Suppl)
16. Lim SL, Jung JJ, Yu SL, Rajesh H. A comparison of hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) and hysterosalpingo-contrast sonography with saline medium (HyCoSy) in the assessment of tubal patency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Dec;195:168-72
17. van Rijswijk J, van Welie N, Dreyer K, et al. The FOAM study: is hysterosalpingo foam sonography (HyFoSy) a cost-effective alternative for hysterosalpingography (HSG) in assessing tubal patency in subfertile women? Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):64.
18. Smith AD, Smith RD, Bhattacharya S. FemVue device in hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy): An evaluation of diagnostic effectiveness. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(4):789-795.
19. Ludwin I, et al. Accuracy of hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) in comparison to hysterosalpingography (HSG) in the assessment of tubal patency: A prospective, randomized study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):104-110.
20. Reuter K, Witzembichler C, Fiebelkorn T, et al. Comparison of Hysterosalpingo-Contrast Sonography (HyCoSy) and Hysterosalpingography (HSG) for Tubal Patency Assessment: A Prospective Study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(3):377-382.
21. Exacoustos C, Di Giovanni A, Szabolcs B, Binder-Reisinger H, Gabardi C, Arduini D. Automated three-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography: feasibility of a novel technique for evaluation of tubal patency. *J Ultrasound Med*. 2013;32(5):827-834
22. Sallam HN, Agameya AF, Rahman AF, Ezzeldin F. Three-dimensional (3D) ultrasound as a diagnostic tool for tubal patency assessment in infertility patients: a comparison with hysterosalpingography. *Middle East Fertil Soc J*. 2003;8(3):227-232
23. Kamel RM, El-Din AB, Elnashar A, et al. Hysterosalpingo-Contrast Sonography Versus Hysterosalpingography for Evaluating Fallopian Tube Patency: A Systematic Review. *Fertil Steril*. 2018;109(1):115-122
24. Engels V, Medina M, Antolín E, Ros C, Amaro A, De-Guirior C, Manzour N, Sotillo L, De la Cuesta R, Rodríguez R, San-Frutos L, Peralta S, Martín-Martínez A, Alcázar JL. Feasibility, tolerability, and safety of hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy). *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(5):102004.
25. langsin S, Matemanosak P, Peeyananjarassri K, Wattanakumtornkul S, Tubtawee T, Trongnit S, Geater AF. Effect of radiation on serum anti-Müllerian hormone during hysterosalpingography in female infertility. *Reproductive BioMedicine Online*. 2024;48(6):103843.
26. Tsiami A, Hill J, Shakeri N, et al. Patient Tolerability and Diagnostic Performance of Hysterosalpingo-Foam Sonography. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):123.
27. Hardel A, Tran P, Flye Sainte Marie H, Boukerrou M. Grossesse après hystérosalpingo-Foam-Sonographie. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2024;52(5):375-376.
28. Bisogni FA, Galanti F, Riccio S, et al. 4D-HyCoSy performed in a reproductive center: retrospective analysis of pain perception, complications and spontaneous pregnancy rate after the technique. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:7468–7475
29. Van Schoubroeck D, den Bosch TV, Van Tornout K, D'Hooghe T, Timmerman D. Spontaneous conception after hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46:51.
30. Maheshwari A, Fluker M, Afnan M, et al. Economic Evaluation of Hysterosalpingo-Foam Sonography in Subfertility Treatment. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1234-1242
31. Maheshwari A, et al. Cost-effectiveness of Hysterosalpingo-Foam Sonography (HyFoSy) for tubal patency testing in subfertile women. *Hum Reprod*. 2020;35(4):839-845.
32. Watanabe H, Kagawa N, Takeuchi H, et al. Cost Analysis of Different Contrast Media in HyCoSy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(3):450-458.
33. Khamis R, Islam R, Jansen A, et al. Economic Impact of Hysterosalpingo-Contrast Sonography: A Comparative Study. *Fertil Steril*. 2023;120(6):987-995.20. Maeda N, Takahashi K, Yoshida K, et al. Long-Term Cost-Effectiveness of HyFoSy in Infertility Diagnosis. *J Reprod Med*. 2022;67(1):45-53.
34. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology <https://efsumb.org/minimum-training-recommendations/>, publications and guidelines, minimum training recommendation, appendix 3 (2009-04-14apx3) 2024, latest checked on 31/8/2024.

# АСПИРАЦИЯ ООЦИТОВ ИЗ ДУГЛАСОВА ПРОСТРАНСТВА ВО ВРЕМЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО) В СЛУЧАЯХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОВУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК С НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ (НОР)

Григорян Р.<sup>1,\*</sup>, Амбарцумян Э.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника репродуктивной медицины “Fertility Center”.

<sup>2</sup>Национальный институт здравоохранения, кафедра Репродукции человека (Ереван, Армения)

Для корреспонденции:  
e-mail: hgrig@mail.ru

Ներկայացվեց/Получено/Received 17.09.2024

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 27.09.2024

Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Преждевременная овуляция во время ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение) представляет собой серьезную проблему, которая может привести к потере зрелых ооцитов и снижению шансов на успешное зачатие. Профилактика преждевременной овуляции обычно осуществляется с помощью фармакологических методов, таких как антагонисты ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормон). Однако альтернативные методы извлечения, такие как пункция Дугласова пространства, остаются редким, но потенциально эффективным вмешательством в экстренных случаях. Литература показывает, что тщательный контроль гормональных уровней и своевременное вмешательство имеют решающее значение для предотвращения преждевременной овуляции и обеспечения успеха программ ЭКО. Предложены различные терапевтические подходы к решению этой пробле-

## Абстракт

**Введение.** Так как каждая яйцеклетка важна, аспирация из Дугласова пространства как метод извлечения ооцитов может быть полезна для пациентов с низким овариальным резервом (НОР) в случае преждевременной овуляции. Эта процедура может предотвратить отмену цикла за счёт получения ооцитов для дальнейшего оплодотворения и наступления беременности.

**Цель.** Цель данного описания случая — продемонстрировать возможность извлечения ооцитов из Дугласова пространства в случае преждевременной овуляции у пациенток с НОР и оценить их жизнеспособность.

**Материалы и методы.** Представлен редкий случай извлечения ооцитов из Дугласова пространства после преждевременной овуляции у пациентки с НОР. Описана процедура аспирации ооцитов и их успешного оплодотворения методом ИКСИ. Оба ооцита, извлечённых из Дугласова пространства, были зрелыми и жизнеспособными, культивировались до 3-го дня и были заморожены. В следующем цикле эмбрион был разморожен и перенесён в матку. Наступила беременность, которая на данный момент успешно прогрессирует.

**Выводы.** Извлечение ооцитов из Дугласова пространства может быть эффективным методом в случае преждевременной овуляции у пациенток с НОР.

**Ключевые слова:** аспирация ооцитов, Дугласово пространство, преждевременная овуляция

мы, включая аспирацию ооцитов через пункцию Дугласова пространства. Преждевременная лютеинизация, характеризующаяся ранним повышением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) или прогестерона, может вызвать овуляцию до извлечения ооцитов. Это состояние может сократить количество жизнеспособных ооцитов для ЭКО (1,2).

Одним из основных методов предотвращения преждевременной овуляции является использование антагонистов ГнРГ, которые подавляют выброс ЛГ (3,4). В случаях преждевременной овуляции можно рассмотреть возможность прямой аспирации ооцитов с помощью нетрадиционных методов, таких как пункция Дугласова пространства (5,6). В случаях разрыва фолликулов такие методы, как аспирация ооцитов через пункцию Дугласова пространства, могут помочь восстановить утраченные ооциты, хотя этот метод не является стандартным и несет опреде-

ленные риски (7,8). Техника проведения таких редких процедур описана в литературе (9-11). Вкратце, эта процедура в основном используется для извлечения ооцитов, которые попали в брюшную полость после разрыва фолликулов вследствие преждевременной овуляции. Пункция Дугласова пространства позволяет получить прямой доступ к брюшной полости через задний свод влагалища.

Недавно была предложена новая методика промывания фаллопиевых труб, если прошло много часов после овуляции. В одном случае, описанном в литературе, пациентка обратилась на извлечение ооцитов слишком поздно (через 45 часов вместо 36), и все фолликулы были разорваны. Было проведено промывание и перфузия матки и фаллопиевых труб 60 мл среды SAGE. Затем была проведена аспирация вновь образовавшейся жидкости в Дугласовом пространстве, которая содержала зрелые ооциты (12). Наконец, некоторые исследования (3) показали возможность успешных беременностей после преждевременной овуляции при пункции оставшихся неовулировавших мелких фолликулов. Например, в исследованиях Wu et al. (13) у трёх пациенток с преждевременной овуляцией на день пункции ооциты, извлечённые из мелких фолликулов, привели к живорождению.

Таким образом, в литературе до сих пор нет единого мнения относительно тактики ведения пациентов при преждевременной овуляции фолликулов в программах ЭКО. Это особенно важно учитывать, так как частота преждевременных овуляций, вероятно, будет увеличиваться, учитывая рост числа женщин старшего возраста и/или с низким овариальным резервом, которым требуется ВРТ.

В настоящем клиническом случае мы описываем случай с 39-летней пациенткой с низким овариальным резервом и преждевременной овуляцией. Пациентке была проведена пункция одного неовулировавшего фолликула и извлечение двух преждевременно овулировавших ооцитов из Дугласова пространства, с последующим их успешным оплодотворением.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентке, 39 лет, был поставлен диагноз вторичное бесплодие в течение 8 лет и низкий овариальный резерв (AFC – 4) с уровнем АМГ 0.4 нг/мл. У её партнёра была выявлена олигоастенотератозооспермия. Контролируемая стимуляция яичников была проведена с использованием Кломифена цитрата 100 мг (5 дней) и гонадотропинов (Гонал Ф 300 IU, Мериоферт 675 IU). Продолжительность стимуляции составила 9 дней. Когда ведущий фолликул достиг 17 мм (общее количество фолликулов было 3), пациентке за 36 часов до извлечения ооцитов был назначен двойной триггер с использованием Декапептила 0,1 мг (2 ампулы подкожно) и хорионического гонадотропина 1 000 МЕ внутримышечно.

В день аспирации ооцитов на трансвагинальном УЗИ было выявлено, что 2 из 3 фолликулов уже

овулировали. Пациентка была проинформирована о ситуации, и была обсуждена целесообразность проведения как аспирации оставшегося фолликула, так и аспирации жидкости из Дугласова пространства. После получения согласия пациентки была начата процедура. Пациентке была проведена внутривенная седация, и была выполнена аспирация оставшегося фолликула, в котором ооцит не был обнаружен. Процедура продолжилась аспирацией жидкости из Дугласова пространства. Игла и система были промыты перед началом аспирации. Были выполнены следующие шаги:

- Трансвагинальный ультразвуковой датчик был введён для визуализации анатомии таза, в частности матки, яичников и Дугласова пространства.
- После визуализации свободной жидкости в дугласовом пространстве аспирационная игла 18-го калибра была введена через задний свод влагалища в Дугласово пространство.
- Попав в брюшную полость, свободная жидкость, содержащая ооциты, была аспирирована в стерильную пробирку для последующего анализа эмбриологом.
- Эмбриолог под микроскопом обнаружил 2 зрелых ооцита.
- Игла была медленно извлечена под контролем УЗИ.
- Пациентка находилась под наблюдением на предмет возможных осложнений, таких как вагинальное кровотечение, тазовая боль или инфекция.

В эмбриологической лаборатории ооциты были оплодотворены методом ИКСИ. Были получены два трёхдневных эмбриона хорошего качества (класс 1 по классификации Гарднера), которые были успешно заморожены. Подсадка замороженного размороженного эмбриона была проведена в последующем цикле. Зарегистрирована клиническая беременность с сердцебиением плода, которая на данный момент успешно прогрессирует.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Преждевременная овуляция во время ЭКО встречается редко, примерно в 0,34% случаев (13). Она часто приводит к отмене цикла, отсутствию извлечения ооцитов или получению ооцитов низкого качества. Как показано в нашем случае и серии ранее описанных случаев (13), преждевременная овуляция чаще всего обнаруживается во время пункции ооцитов. Потенциал оплодотворения таких ооцитов остается малоизученным. Dirnfield et al. (14) обнаружили схожие показатели оплодотворения между ооцитами, полученными из Дугласова пространства, и ооцитами из яичниковых фолликулов. Кровянистая перитонеальная жидкость, CO<sub>2</sub> и изменения pH, по-видимому, оказывают минимальное влияние на морфологию ооцитов и развитие эмбрионов, что делает повторные аспирации из Дугласова пространства оправданными. Однако качество яйцеклеток снижается через 60 минут после овуляции (14). Большее количество ооцитов, извлечённых во время цикла ЭКО,

может увеличить количество эмбрионов, доступных для переноса (15), что особенно важно для пар старшего возраста, с низким овариальным резервом или тяжёлыми формами олигоастеноспермии.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Пункция Дугласова пространства предлагает потенциальное решение для предотвращения отмены

цикла ЭКО и увеличения шансов на извлечение жизнеспособных ооцитов после преждевременной овуляции. Хотя процедура аспирации ооцитов из Дугласова пространства встречается относительно редко, наш случай демонстрирует, что её можно использовать для спасения ооцитов, что особенно важно для пациентов с низким овариальным резервом.

**ԶՎԱՐՋԻՋՆԵՐԻ ԱՍՊԻՐԱՅԻԱ ԴՈՒԳԼԱՍԻ ԽՈՌՈՂԻՑ ԱՐՏԱՄԱՐՄԱՆ ԱՅԻՆ ԲԵՂՄՆԱՎՈՐՄԱՆ (ԱՄԲ) ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ ՎԱՂԱԺԱՄ ԶՎԱԶԱՏՄԱՆ ԴԵՊՔԵՐՈՒՄ, ԶՎԱՐԱՆԱՅԻՆ ՑԱԾՐ ՊԱՇՄՐ (ՋՅՊ) ՈՒՆԵՑՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ**

**Գրիգորյան Հրիփսիմե, Համբարձումյան Էդուարդ**  
Պտղաբերության կենտրոն:  
Մարդու վերարտադրության ամբիոն, ԱԱԻ ՀՀ

**Ամփոփագիր**

**Նախաբան:** Քանի որ յուրաքանչյուր ձվաբջիջ արժեքավոր է, Դուգլասի խոռոչից ձվաբջջի ասպիրացիան որպես ձվաբջջների ստացման մեթոդ կարող է օգտակար լինել ձվարանային պաշարի աղքատություն (ՋՅՊ) ունեցող հիվանդների համար վաղաժամ ձվազատման դեպքում: Այս պրոցեդուրան կարող է կանխել ցիկլի դադարեցումը՝ ձվաբջջներ ստանալով հետագա բեղմնավորման և հղիության համար:

**Նպատակ:** Այս դեպքի ուսումնասիրության նպատակը ցույց տալն է Դուգլասի խոռոչից ձվաբջջների ստացման հնարավորությունը վաղաժամ ձվազատման դեպքում և դրանց կենսունակությունը ՋՅՊ ունեցող հիվանդների մոտ:

**Նյութեր և մեթոդներ:** Ներկայացված է հազվագյուտ դեպք, երբ Դուգլասի խոռոչից ձվաբջջներ են ստացվել վաղաժամ ձվազատումից հետո ՋՅՊ ունեցող հիվանդի մոտ: Նկարագրված է ձվաբջջների ասպիրացիայի պրոցեսը և դրանց հաջող բեղմնավորումը ICSI մեթոդով: Դուգլասի խոռոչից ստացված երկու ձվաբջջները հասուն և կենսունակ էին, մշակվեցին մինչև 3-րդ օրը և սառեցվեցին հետագա սաղմնավորման համար: Հաջորդ դաշտանային ցիկլում կատարվեց սաղմիկի ապաստանեցում և տեղադրում արգանդի խոռոչ: Գրանցվել է կլինիկական հղիություն՝ դրական սրտի բաբախով: Ներկայումս հղիությունը զարգանում է առանց բարդությունների:

**Եզրակացություն:** Դուգլասի խոռոչից ձվաբջջների ստացումը կարող է արդյունավետ մեթոդ լինել ՋՅՊ ունեցող հիվանդների վաղաժամ ձվազատման դեպքում:

**ASPIRATION OF OOCYTES FROM THE DOUGLAS POUCH DURING IN VITRO FERTILIZATION (IVF) IN CASES OF PREMATURE OVULATION IN PATIENTS WITH POOR OVARIAN RESERVE (POR)**

**Grigoryan Hripsime, Hambartsumian Eduard**  
Fertility center. Dept of Human Reproduction at the NIH of Armenia.

**Abstract**

**Background:** As every oocyte counts, aspiration of the pouch of Douglas as an oocyte retrieval method could be beneficial for patients with POR in cases of premature ovulation. This procedure may prevent cycle cancellation by obtaining oocytes for fertilization and subsequent pregnancy.

**Objective:** The aim of this case report is to demonstrate the feasibility of retrieving oocytes from the pouch of Douglas

in cases of premature ovulation in patients with POR and assess their viability.

**Materials and Methods:** A rare case of oocyte retrieval from the pouch of Douglas after premature ovulation in a patient with POR is presented. The procedure of oocyte aspiration and its subsequent successful fertilization by ICSI is described. Both oocytes retrieved from the pouch of Douglas were mature and viable, cultured up to day 3, and frozen. In the next menstrual cycle, the frozen embryo was thawed and transferred into the uterine cavity. A clinical pregnancy was registered with a positive heartbeat. Currently, the pregnancy is progressing without complications.

**Conclusions:** Oocyte retrieval from the pouch of Douglas may be an effective method in cases of premature ovulation in patients with POR.

**Список литературы**

1. Macklon, N.S., & Fauser, B.C. (2005). Luteinizing hormone in assisted reproduction: Is it time to measure it? *Reproductive BioMedicine Online*, 10(3), 349-353.
2. Cochrane Review. (2012). Premature luteinization in assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD009591.
3. Felberbaum, R.E., Griesinger, G., & Diedrich, K. (2000). GnRH antagonists in assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*, 1(3), 206-218.
4. Al-Inany, H.G., Youssef, M.A., Aboulghar, M., Broekmans, F., Sterrenburg, M., Smit, J., ... & Abou-Setta, A.M. (2016). GnRH antagonist protocols for IVF: A Cochrane review. *Human Reproduction Update*, 22(3), 275-296.
5. Gonen, Y., Balakier, H., Powell, W., & Casper, R.F. (1990).

- Transvaginal oocyte retrieval: A review. *Fertility and Sterility*, 54(3), 468-475.
6. Meena, C.K., & Bhatt, S.P. (2015). Oocyte retrieval through cul-de-sac puncture in IVF failures due to premature ovulation. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 8(3), 176-180.
7. Kolibianakis, E.M., Devroey, P., Camus, M., & Tournaye, H. (2002). Aspiration of follicles post-ovulation: The role of salvage techniques. *Fertility and Sterility*, 78(2), 327-330.
8. Fleischer, A.C., Kalemeris, G., & James, A.E. (1999). Oocyte retrieval in difficult-to-access ovarian follicles. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 14(2), 139-143.
9. Pereira N, Chung P H, Kligman I, Rosenwaks Z. Clinical pregnancy resulting from intracytoplasmic sperm injection of prematurely ovulated oocytes retrieved from the



- posterior cul-de-sac. *F S Rep.* 2021;2(04):448–453. doi: 10.1016/j.xfre.2021.08.001
10. Matson P.L., Yovich J.M., Junk S., Bootsma B., Yovich J.L. 1986. The successful recovery and fertilization of oocytes from the pouch of Douglas. *J In Vitro Fert Embryo Transf.*; 3:227–231.
  11. Gonen, Y., Balakier, H., Powell, W., & Casper, R.F. (1990). Emergency oocyte retrieval from the Douglas pouch after premature follicular rupture. *Fertility and Sterility*, 54(4), 751-753.
  12. Tayfun Cok. What if all the Follicles were already Ruptured at the Time of Oocyte Pick-up in an IVF/ICSI Cycle? Letter to Editor • *Rev Bras Ginecol Obstet.* 44 (07) • July 2022. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1745793>.
  13. Frank Shao-Ying Wu, Robert Kuo-Kuang Lee, Yuh-Ming Hwu. 2012. Encountering premature ovulation during controlled ovarian hyperstimulation in IVF/ICSI cycles. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, V 51, 2, 256-259, <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2012.04.016>
  14. Dirnfeld M., Weisman Z., Sorokin Y., Sheinfeld M., Lissak A., Abramovici H. 1989. The fertilization and cleavage rates of eggs recovered from the cul-de-sac. *Fertil Steril.*;51:523–525.
  15. Sunkara, S.K., Rittenberg, V., Raine-Fenning, N., Bhattacharya, S., Zamora, J., & Coomarasamy, A. (2011). Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400,135 treatment cycles. *Human Reproduction*, 26(7), 1768-1774. <https://doi.org/10.1093/humrep/der106>

PREPROOF

# РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПАР СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕЖИВШИХ ТЯЖЕЛУЮ УТРАТУ ДЕТЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ

Киракосян Т.<sup>1\*</sup>, Амбарцумян Э.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника репродуктивной медицины “Fertility Center”

<sup>2</sup>Национальный институт здравоохранения, кафедра Репродукции человека (Ереван, Армения)

Для корреспонденции:

e-mail: tatevik.kirakosyan@rambler.ru

## Абстракт

**Введение.** Целью нашего исследования был анализ репродуктивных исходов пар, которые потеряли сыновей во время войны и обратились в клинику ВРТ с целью снова стать родителями.

**Материалы и методы.** В клинике репродукции человека Fertility Center был проведён ретроспективный анализ репродуктивных исходов пар, потерявших сыновей во время войны. С начала 2021 года по 2024 год в наш центр обратились 252 пары. ЭКО было проведено 215 из них. 83 пары использовали собственные яйцеклетки, а 132 пары — донорские. Средний возраст женщин в первой группе составил  $42,4 \pm 5,6$  лет, во второй группе —  $46,3 \pm 8,1$  лет. В первой группе стимуляция яичников проводилась с использованием протокола антагониста или агониста. В обеих группах подготовка матки к переносу эмбриона осуществлялась с помощью ЗГТ. В ходе исследования в обеих группах изучались такие репродуктивные показатели, как клиническая беременность, выкидыши, кумулятивная частота живорождений и среднее время до наступления беременности.

**Результаты.** Результаты исследования показали, что из 215 пар, участвовавших в программе ЭКО, на момент анализа беременность наступила у 97 женщин (44,1%). В результате лечения методами ЭКО беременность наступила у 87 женщин (40,4%). Из общего числа беременностей 33 (34%) завершились выкидышами на ранних сроках. Кумулятивная частота живорождений в группе А, несмотря на более молодой возраст женщин, использовавших собственные яйцеклетки, оказалась крайне низкой (всего 4,9%). В обеих группах было зафиксировано 53 случая живорождения (24,6%). Среднее время до наступления беременности составило  $7 \pm 4,4$  месяца в первой группе и  $11,6 \pm 4,8$  месяца во второй группе.

**Заключение.** Мы пришли к выводу, что, несмотря на тяжёлую трагедию, переживаемую семейной парой, при наличии квалифицированной медицинской помощи, с использованием ВРТ и адекватной финансовой поддержки со стороны государства возможно достижение положительных репродуктивных исходов.

**Ключевые слова:** Репродуктивный потенциал, старший репродуктивный возраст, война, ЭКО, частота беременности

Ներկայացվեց/Получено/Received 17.06.2024

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 12.08.2024

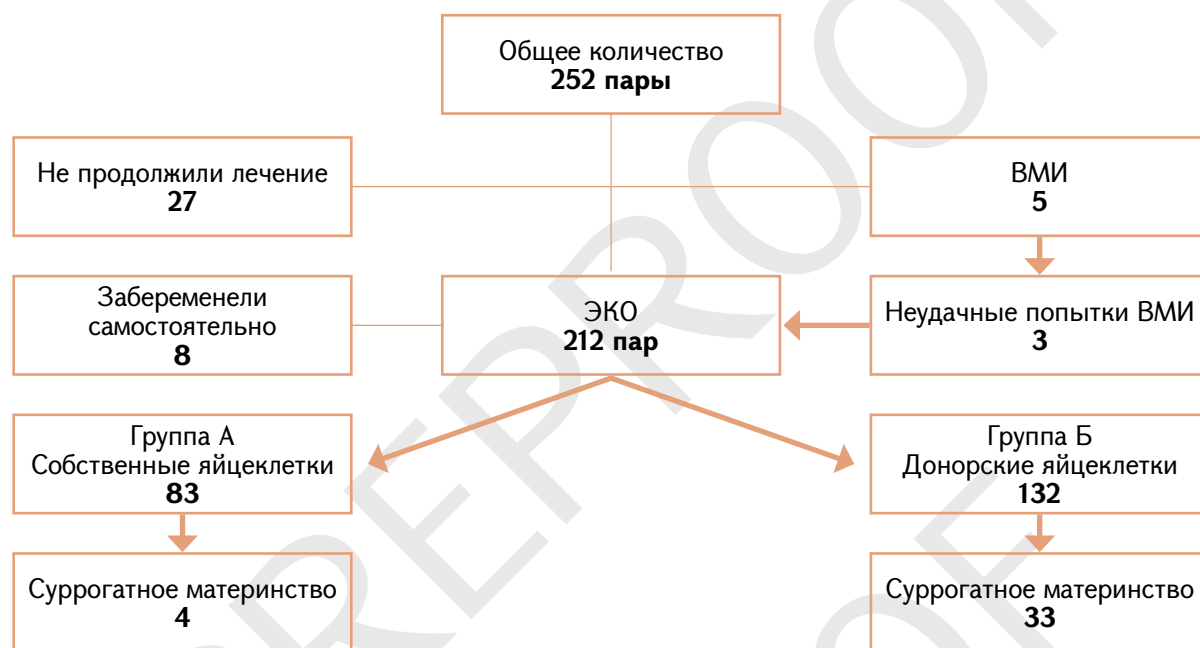
Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы интерес к изучению репродуктивных исходов у пар старшего репродуктивного возраста значительно возрос, что связано как с социальными изменениями, так и с успехами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако влияние стресса, особенно его тяжелых форм, таких

как утрата ребёнка, на репродуктивный потенциал пар пожилого возраста изучено гораздо меньше.

После 44-дневной армяно-азербайджанской войны 2020 года в Армении был принят закон, позволяющий парам, потерявшим сыновей в ходе военных действий, воспользоваться услугами ВРТ. Более того, государство финансировало полный цикл об-



ЭКО: экстракорпоральное оплодотворение; ВМИ – внутриматочная инсеминация.

Таблица 1. Схема потока всех пациентов, включенных в настоящее исследование.

следований и лечения, включая оперативные вмешательства, гормональную стимуляцию яичников, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), программы с использованием донорских гамет, а также суррогатное материнство. С начала 2021 года в центры репродуктивного здоровья начали обращаться пары, потерявшие сыновей во время войны и стремящиеся вновь стать родителями.

Поскольку данные по данной теме в литературе практически отсутствуют, в этом исследовании мы предприняли попытку проанализировать результаты применения ВРТ в этой уникальной популяции и обобщить эффективность указанной государственной программы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Пациенты.** С начала 2021 года до 2024 в клинику репродукции человека «Fertility Center» были поданы 252 заявки от пар, потерявших сыновей во время войны (см Таблицу 1).

27 пары не продолжили сотрудничество. Причиной явилось сочетание заболеваний, в основном тяжёлые хронические соматические заболевания и нежелание пользоваться программой суррогатного материнства (7), онкозаболевания у мужа или у жены (2), непреодолимые психологические проблемы (11), проблема с мужским бесплодием и нежеланием использовать донорскую сперму (2), нежелание использовать донорские яйцеклетки(5). 5 парам были выполнены внутриматочные инсеминации (ВМИ), из которых забеременели 2, остальные 3 были включены в программу ЭКО.

223 пары были обследованы и включены в программы ЭКО, из которых 8 женщин самостоятельно забеременели во время обследования или в период подготовки к ЭКО. Все остальные пары были раз-

делены на 2 группы: в Группу А вошли пары (83), которым было проведено ЭКО с использованием собственных яйцеклеток. В Группу Б - пары (132), которые вошли в программу донорских яйцеклеток.

Исходные характеристики пациентов представлены в Таблице 2.

### Протокол стимуляции и ЭКО

Всем пациенткам с нормальным или низким овариальным резервом стимуляцию овуляции проводили с использованием протокола антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) или агониста ГнРГ, согласно протоколам клиники. При диаметре одного или двух фолликулов  $\geq 16.5-18$  мм для триггера овуляции вводили рекомбинантный хорионический гонадотропин человека. Аспирацию ооцитов проводили примерно через 36 часов после введения рХГЧ. Эмбрионы культивировались до 3 дня или до стадии бластоцисты, после чего проводился трансфер в матку или замораживание эмбрионов для подсадки в матку в последующих циклах, соответственно клинической ситуации. В этой группе проводилось 101 циклов ЭКО. 5 парам не проводилось трансфер эмбриона из за плохого качества эмбрионов.

### Протокол подготовки матки в циклах замороженных/размороженных эмбрионов

С 3-го дня менструального цикла пациентки ежедневно получали пероральные и трансдермальные препараты эстрадиола в начальных дозах от 4 мг до 6 мг, которые при необходимости увеличивали до 8-10 мг в сутки. При толщине эндометрия  $\geq 7-8$  мм, вводили препараты микронизированного прогестерона в дозе 600 мг в сутки. 3-х дневные эмбрионы или бластоцисты размораживали и переносили на 4-й или 6-й день прайминга прогестинами соответственно.

Характеристика	Группа А	Группа Б	P value
Количество пар (n)	83	132	
Циклы ЭКО (n)	101	132	
Среднее количество использованных яйцеклеток в донорской программе	-	6.8 ± 2,1	
Отцовский возраст (годы)	45.1±4.8	50.7±4.6	P < 0.05
Материнский возраст (годы)	42,4 ± 5.6	46.3± 8,1	P < 0.05
ИМТ матери (кг±м2)	27.2 ±2.4	28.2±1.6	P > 0.2
КАФ (n)	10 ±3.2	3.4 ± 2,1	P < 0.05
АМГ (нг/мл)	1.3 ± 1.5	0.6±0.4	P < 0.05
Аборты после последних родов	3.1±1.2	2.4 ± 1.1	P > 0.1
Суррогатное материнство	4	33	P < 0.01

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворения. ИМТ – индекс массы тела, КАФ – количество антральных фолликулов, АМГ – Антимюллеров гормон

**Таблица 2.** Характеристика и демографические особенности пар, включенных в программы ВРТ, перенесших тяжелый стресс в связи с потерей сына в военное время.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенных лабораторных, а также гормональных исследований пар, включенных в программы ВРТ, показаны в Таблице 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного исследования было изучение репродуктивного потенциала пар старшего репродуктивного возраста, переживших тяжёлую психологическую травму, а именно потерю сына в ходе военных действий, и обратившихся в центры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с целью достижения беременности. В доступной литературе нам не удалось найти подобных исследований, что, вероятно, связано с уникальностью данной ситуации. Таким образом, основной задачей исследования стал не только анализ эффективности различных методов ВРТ, но и разработка оптимальных протоколов лечения с учётом специфических особенностей этих пациентов.

Для этого был проведён анализ данных 215 пар, включённых в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Как и ожидалось, ряд параметров

репродуктивного здоровья, таких как возраст матери и показатели овариального резерва, значительно различались между двумя группами (все P < 0,05), что связано с использованием аутологических или донорских яйцеклеток. Так, различия в овариальном резерве (АМГ: 1,3 ± 1,5 нг/мл в группе А против 0,6 ± 0,4 нг/мл в группе Б) в сочетании с более высоким возрастом женщин (42,4 ± 5,6 лет в группе А против 46,3 ± 8,1 лет в группе Б) явились ключевым критерием для выбора программы донорских яйцеклеток. Разница в возрасте, вероятно, также объясняет значительное различие в частоте использования суррогатного материнства (4 случая в группе А против 33 случаев в группе Б). Противопоказаний для проведения ЭКО не было выявлено ни в одной из групп. Решение о выборе суррогатного материнства чаще всего обуславливалось противопоказаниями к вынашиванию беременности по причине соматических и гинекологических заболеваний (гипертензия, варикозное расширение вен, множественные миомы матки, применение психотропных препаратов, несовместимых с беременностью, патология эндометрия (синдром Ашермана), отсутствие матки, сахарный диабет.

Репродуктивный исход	Группа А	Группа Б	P value
Время до беременности	7 ± 2.4 месяц	11.6 ± 1.8 месяц	P < 0.05
Клиническая беременность, %	11.8% (12/101)	56.8% (75/132)	P < 0.05
Суррогатное материнство			
Клиническая беременность, % (п/общее кол-во переноса эмбрионов)	0% (0/4)	69.6 % (23/33)	
Выкидыши, % (п/общее кол-во клинической беременности)	41.6% (5/12)	37.3% (28/75)	P < 0.05
Суррогатное материнство			
Выкидыши, % (п/общее кол-во клинической беременности)	0	8.6 % (2/23)	
Кумулятивная частота живорождения %, (п/общее кол-во циклов ЭКО)	4.9% (5/101)	36.3% (48/132)	P < 0.01
Суррогатное материнство			
Прогрессирующая беременность %, (п/общее кол-во циклов ЭКО)	1.9 % (2/101)	7.5 % (10/132)	
Суррогатное материнство			
	0	4.5% (6/132)	

**Таблица 3.** Репродуктивный исход после ЭКО у женщин высокого репродуктивного возраста, перенесших тяжелый стресс по поводу потери сына на войне.

Результаты исследования показали, что из 215 пар, участвовавших в программе ЭКО в течение двух лет, на момент анализа беременность наступила у 97 женщин (44,1%). Из них 10 женщин забеременели до проведения ЭКО, в процессе лечения соматических и гормональных заболеваний (артериальная гипертензия — 1, депрессия — 2, тиреотоксикоз — 1, сахарный диабет — 1) и проведения психотерапии (1случаев), коррекции менструальной функции (1 случая), хирургического лечения внутриматочных новообразований (полипов — 3 случая). В результате лечения методами ЭКО беременность наступила у 87 (40,4%) женщин. Из общего числа беременностей 33 (34%) завершились выкидышами на ранних сроках. Как видно из таблицы 3, частота выкидышей в группе женщин, использовавших собственные яйцеклетки, была значительно выше, чем в группе женщин, использовавших донорские яйцеклетки, несмотря на более старший возраст последних. Это указывает на то, что возрастные изменения в матке могут быть компенсированы при использовании яйцеклеток от молодых доноров. Высокая частота беременности и живорождений в группе Б подтверждается данными таблицы 3. Кумулятивная частота живорождений в группе А, несмотря на более молодой возраст женщин, использо-

вавших собственные яйцеклетки, оказалась крайне низкой (всего 4,9%). Это значительно ниже средних показателей центра для той же возрастной группы (данные не показаны), что, вероятно, связано с непреодоленным посттравматическим стрессом и депрессией как у женщин, так и у мужчин, состояние которых также оставалось неудовлетворительным (данные не приведены). В то же время в группе Б, несмотря на аналогичные проблемы со здоровьем и психологическим состоянием, а также наличие вредных привычек (курение и употребление алкоголя), использование донорских яйцеклеток привело к значительному увеличению частоты наступления беременности и живорождений.

В целом, в обеих группах было зафиксировано 53 случая живорождения (24,6%). У ещё 12 женщин на момент исследования имелась прогрессирующая беременность сроком от 14 до 35 недель 50 пар продолжают лечение 100 выбыли.

Мы пришли к выводу, что, несмотря на тяжёлую трагедию, переживаемую семейной парой, при наличии квалифицированной медицинской помощи, с использованием всех возможных методов репродуктивной медицины и адекватной финансовой поддержки со стороны государства, возможно достижение положительных репродуктивных исходов.

**ՊԱՏԵՐԱԶՄԻ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ ՈՐԴԻ ԿՈՐՑՐԱԾ, ԲԱՐՁՐ ՌԵՊՐՈԴՈՒԿՏԻՎ ՏԱՐԻՔԻ ՁՈՒՅԳԵՐԻ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ՊՈՏԵՆՑԻԱԼԻ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ**

**Կիրակոսյան Տաթևիկ,  
Էդուարդ Համբարձումյան**

**Ամփոփագիր**

**Ներածություն.** Մեր հետազոտության նպատակն է եղել ուսումնասիրել պատերազմի ընթացքում որդի կորցրած, բարձր ռեպրոդուկտիվ տարիքի զույգերի վերարտադրողական պոտենցիալը, որոնք դիմել են մեր կենտրոն կրկին ծնող դարնալու նպատակով:

**Մեթոդներ.** Մարդու պտղաբերության կենտրոնում կատարվել է պատերազմում որդի կորցրած բարձր ռեպրոդուկտիվ տարիքի զույգերի վերարտադրողական տվյալների ռետրոսպեկտիվ վերլուծություն: 2021թ-ից մինչև 2024թ. մեր կենտրոն դիմել է 252 զույգ: Նրանցից 215-ին կատարվել է ԱՄԲ, որոնցից 83-ին սեփական ձվաբջջով, 132-ին դոնորական ձվաբջջով: Առաջին խմբում կանանց միջին տարիքը եղել է  $42,4 \pm 5,6$  տարեկան, երկրորդ խմբում՝  $46,3 \pm 8,1$  տարեկան:

Առաջին խմբում ձվարանների խթանումը կատարվել է ազոնիստ կամ անտազոնիստ պրոտոկոլով:

Երկու խմբում արգանդի լորձաթաղանթի պատրաստումը էմբրիոնի տեղադրման կատարվել է ՀՓԹ (հորմոնալ փոխարինող թերապիայի) միջոցով: Հետազոտության ընթացքում վերլուծել ենք հետևյալ ցուցանիշները՝ կլինիկական հղիություն, կրեթախտի ցուցանիշ, կենդանածնության կումուլյատիվ հաճախականություն, միջին ժամանակը հղիության հասնելու համար:

**Արդյունքներ.** Հետազոտվող խմբում վերլուծության պահին ունեցել ենք ընդհանուր 97 հղիություն (44.1%): ԱՄԲ-ի արդյունքում գրանցվել է 87 (40.4%) հղիություն: Հղիության ընդհանուր քանակությունից 33-ը (34%) ավարտվել են կրեթախտախտով վաղ ժամկետում: Առաջին խմբում, չնայած կանանց ավելի երիտասարդ տարիքին, կենդանածնության կումուլյատիվ հաճախականությունը եղել է բավական ցածր (4.9%): Ընդհանուր երկու խմբում գրանցվել է կենդանածնության 53 դեպք (24.6%): Հղիության հասնելու միջին ժամանակը առաջին խմբում եղել է  $7 \pm 4.4$  ամիս, երկրորդ խմբում  $11.6 \pm 4.8$  ամիս:

**Եզրակացություններ.** Չնայած ապրած ծանրագույն սթրեսին, բարձր որակավորված բժշկական օգնության և պետության կողմից ադեկվատ ֆինանսավորման շնորհիվ հնարավոր է հասնել դրական ելքի վերարտադրողական ոլորտում:

**REPRODUCTIVE POTENTIAL OF COUPLES OF OLDER REPRODUCTIVE AGE WHO HAVE EXPERIENCED THE HEAVY LOSS OF CHILDREN AS A RESULT OF HOSTILITIES**

**Kirakosyan Tatevik,  
Eduard Hambartsoumian**

**Abstract**

**Introduction:** The purpose of our study was to analyze the reproductive outcome of couples who lost their sons during

the Armenian-Azerbaijani war and came to our clinic with the aim of becoming parents again.

**Materials and methods:** A retrospective analysis of the reproductive outcomes of couples who lost their sons during the war was conducted at the Fertility Center in Armenia. From the beginning of 2021 to 2024, 252 couples applied to our clinic. IVF was performed to 215 of them. 83 couples underwent IVF with their own eggs, 132 couples with donor eggs. The average age of women in the first group was  $42.4 \pm 5.6$

years, in the second group  $46.3 \pm 8.1$  years. In both groups, the preparation of the uterus for embryo transfer was done with HRT. In both groups we analyzed clinical pregnancy rate, miscarriage rate, cumulative live birth rate and mean time to pregnancy.

**Results:** The results of the study showed that out of 215 couples who participated in the IVF program for two years, at the time of the analysis, 97 women (44.1%) became pregnant. As a result of IVF treatment, pregnancy occurred in 87 (40.4%) women. Of the total number of pregnancies, 33 (34%) ended in early miscarriages. The cumulative live birth

rate in group A, despite the younger age of women who used their own eggs, was extremely low (only 4.9%). In general, 53 live births (24.6%) were recorded in both groups. The median time to pregnancy was  $7 \pm 4.4$  months in the first group and  $11.6 \pm 4.8$  months in the second group.

We concluded that, despite the severe tragedy experienced by a married couple, with the availability of qualified medical care, the use of all possible methods of reproductive medicine and adequate financial support from the state, it is possible to achieve positive reproductive outcomes.

### Список литературы

1. Three Hundred Cycles of Oocyte Donation at the University of Southern California: Assessing the Effect of Age and Infertility Diagnosis on Pregnancy and Implantation Rates. MARK V. SAUER, 1 RICHARD J. PAULSON, 1 BETH A. ARY, 1 and ROGERIO A. LOBO 1'2. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Vol. 11, No. 2, 1994
2. Oocyte or embryo donation to women of advanced reproductive age: an Ethics Committee opinion. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Fertility and Sterility® Vol. 106, No. 5, October 2016 0015-0282/\$36.00 Copyright ©2016 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier
3. National trends and outcomes of autologous in vitro fertilization cycles among women ages 40 years and older. Heather Hipp<sup>1,2</sup> & Sara Crawford<sup>2</sup> & Jennifer F. Kawwass<sup>1,2</sup> & Sheree L. Boulet<sup>2</sup> & David A. Grainger<sup>3</sup> & Dmitry M. Kissin<sup>2</sup> & Denise Jamieson. J Assist Reprod Genet (2017) 34:885–894 DOI 10.1007/s10815-017-0926-2
4. One thousand initiated cycles of in vitro fertilization in women >40 years of age. Amir Lass, M.D.,\* Carolyn Croucher, M.R.C.O.G.,† Suzanne Duffy, B.Sc., Karin Dawson, B.Sc., Raul Margara, M.D., and Robert M. L. Winston, F.R.C.O.G FERTILITY AND STERILITYt VOL. 70, NO. 6, DECEMBER 1998
5. Effect of war on fertility: a review of the literature. Antoine A Abu-Musa<sup>1,3</sup>, Loulou Kobeissi<sup>2</sup>, Antoine B Hannoun<sup>1</sup>, Marcia C Inhorn<sup>2</sup> 1 Department of Obstetrics and Gynecology, American University of Beirut Medical Centre, Beirut, Lebanon; 2 University of Michigan School of Public Health, 109 S. Observatory, Ann Arbor, Michigan 48109-2029, USA. Vol. 17 Suppl. 1. 2008 43-53 Reproductive BioMedicine Online; www.rbmonline.com/Article/3367 on web 22 May 2008
6. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility Stefano Palomba<sup>1\*</sup>, Jessica Daolio<sup>7</sup>, Sara Romeo<sup>1</sup>, Francesco Antonino Battaglia<sup>1</sup>, Roberto Marci<sup>3,4,5</sup> and Giovanni Battista La Sala<sup>2</sup>, Palomba et al. Reproductive Biology and Endocrinology (2018) 16:113 <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0434-y>

# ՌՈԿԻՏԱՆՍԿԻ-ԿՈՒՍՏՆԵՐ-ՄԱՅԵՐ-ՀԱՌԻՋԵՐԻ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇ, ԱՄԲ, ՁՎԱԲՋԻՋՆԵՐԻ ՍՏԱՅՈՒՄ ԼԱՊԱՐՈՍԿՈՊԻԿ ԵՂԱՆԱԿՈՎ 2 կլինիկական դեպքերի հակիրճ ներկայացում

Հովսեփյան Ի.<sup>1\*</sup>, Աբրահամյան Ա.<sup>1</sup>, Ծառուկյան Ա.<sup>1,2</sup>, Յանտուրյան Խ.<sup>1</sup>, Համաբարձումյան Է.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Պրոդաբերության կենտրոն «Fertility center»

<sup>2</sup>Առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Մարդու վերարտադրողականության ամբիոն (Երևան, ՀՀ)

Կոնտակտային հեղինակ՝  
e-mail: bella.hovsepyan@mail.ru

## Ամփոփագիր

Ռոկիտանսկի-Կուստեր-Մայեր-Հաուզերի համախտանիշը արգանդի ապլազիայի ամենատարածված պատճառն է, հանդիպում է 4500 կանանցից 1-ի մոտ: Այս համախտանիշով կանանց բնորոշ է առաջնային անսպորությունը, որի հաղթահարման համար ցուցված է ԱՄԲ՝ փոխնակ մոր օգնությամբ: Ձվաբջիջների ստացումը հիմնականում կատարվում է ներհեշտոցային տարբերակով, սակայն երբեմն պայմանավորված ձվարանների բարձր դիրքով անհրաժեշտ է լինում ձվարանների պունկցիան կատարել տրանսսաբդոմինալ ճանապարհով: Այս աշխատանքի նպատակն էր կիսվել մեր փորձով Ռոկիտանսկի-Կուստերի համախտանիշով հիվանդների կառավարման հարցում այն դեպքերում, երբ ձվարանների տրանսվագինալ հասանելիության բացակայության պատճառով ձվարանների պունկցիան կատարվել է լապարոսկոպիկ եղանակով: Նման իրավիճակը հանդիպում է ծայրահեղ հազվադեպ և պահանջում է հատուկ հմտություններ ռեպրոդուկտոլոգների կողմից, անհրաժեշտ սարքավորումներ ԱՄԲ լաբորատորիայից վիրահատարանում գործածելու համար, վիրաբուժական թիմի և սաղմնաբանների համագործակցություն:

**Հիմնաբառեր.** Ռոկիտանսկի-Կուստեր-Մայեր-Հաուզերի համախտանիշ, ԱՄԲ, ձվարանների պունկցիա լապարոսկոպիկ եղանակով

Ներկայացվեց/Получено/Received 22.07.2024  
Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 15.08.2024  
Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## ՆԱԽԱՊԱՏՄՈՒԹՅՈՒՆ

Ռոկիտանսկի-Կուստեր-Մայեր-Հաուզերի համախտանիշը բնածին պաթոլոգիա է, որը զարգանում է նորմալ կարիոտիպով (46XX) կանանց մոտ՝ Մյուլերյան ծորանների աննորմալ զարգացման պատճառով և իրենից ներկայացնում է արգանդի, արգանդափողերի և հեշտոցի ամբողջական բացակայություն կամ թերզարգացում: Հանդիպման հաճախականությունը կազմում է 1-ը 4500- 5000-ի: Համախտանիշը դասակարգվում է երկու խմբի՝ տիպիկ/տիպ I (մեկուսացված արգանդային հեշտոցային ազենեզիա) և ատիպիկ/տիպ II (երիկամների, կմախքի, սրտի և լողակալի համակարգի լրացուցիչ անոմալիաներ): I տիպը ներկայացնում է փստոսահարված հիվանդների 56-72%-ը, մինչդեռ II տիպի համախտանիշի հաճախականությունը կազմում է 28-44% (1-3):

Իգական սաղմի զարգացման 10-12 շաբաթվա ընթացքում Մյուլերյան ծորանները սկսում են վերածվել ներքին սեռական օրգանների: Մյուլերյան խողովակների վերին մասը կազմում է արգանդափողերը: Միջին մասը միաձուլվում է՝ ձևավորելով արգանդի մարմինը և արգանդի վզիկը: Ստորին հատվածը կազմում է հեշտոցը (նրա վերին մասը): Այնուամենայնիվ, շատ հազվադեպ (մոտ 0,5% դեպքերում) այս գործընթացը խաթարվում է, ինչը հանգեցնում է մարմնի և արգանդի վզիկի, ինչպես նաև հեշտոցի վերին հատվածի 2/3-ի զարգացման խանգարման:

Ռոկիտանսկի-Կուստերի համախտանիշով հիվանդներն ունեն նորմալ զարգացած արտաքին սեռական օրգաններ և երկրորդային սեռական հատկանիշներ: Ձվարանները ունեն անփոփոխ կառուցվածք տեղակայումը հիմնականում նորմալից ավելի բարձր է: Հորմոնալ ֆոնը համապատասխանում է երկփուլ օվուլյացիոն դաշտանային ցիկլի, և որոշ կանայք ունենում են բնորոշ ցիկլային փոփոխություններ (կաթնագեղձերի գերլարում, ցավ որովայնի ստորին հատվածում) (1, 4, 5):

Այս աշխատանքում մենք ներկայացնում ենք 2 կլինիկական դեպք, որոնց ժամանակ կատարվել է ֆոլիկուլների պունկցիա լապարոսկոպիկ եղանակով, և երկու դեպքում էլ կատարվածի արդյունքում հասել ենք հղիության (մի դեպքում՝ ծննդաբերություն առողջ պտղով, մյուս դեպքում՝ 21 շաբաթական զարգացող հղիություն), ինչը վկայում է այս կանանց մոտ պահպանված ռեպրոդուկտիվ պոտենցիալի մասին:

**ԱՆՊՏՂՈՒԹՅԱՆ ԲՈՒԺՈՒՄԸ**

Անպտղության հաղթահարման համար այս զույգերին ցուցված է ԱՄԲ: Նմանատիպ բուժառուների այժմ հասանելի են հեշտոցային խողովակի լիարժեք ձևավորման պլաստիկ վիրահատությունները՝ կոլպոպոեզ, սակայն այն միշտ չէ, որ ապահովում է ներհեշտոցային մուտք դեպի ձվարաններ, քանի որ շատ հաճախ այս համախտանիշով բուժառուների մոտ ձվարանները ունենում են բարձր տեղակայում, ինչն էլ տեխնիկապես դժվար կամ անհնար է դարձնում ներհեշտոցային մուտքով ձվարանների պունկցիան: Այսպիսով անհրաժեշտ է լինում ձվարանների պունկցիան կատարել լապարոսկոպիկ եղանակով:

Կարևոր է ընդգծել, որ թեև կանայք երբեք չեն հղիանա բնական ճանապարհով, այնուամենայնիվ, նրանք կարող են մայրանալ: Եթե նախկինում այս սինդրոմով կանանց միակ տարբերակը օրինական որդեգրումն էր, այժմ ժամանակակից Օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների շնորհիվ, հղիության փոխնակ մայրությունը և արգանդի փոխպատվաստումը դարձել են պտղաբերության նոր տարբերակներ, որոնց շնորհիվ նրանք կարող են ունենալ գենետիկորեն իրենց երեխաներին:

**ԼԱՊԱՐՈՍԿՈՊԻԿ ԵՂԱՆԱԿՈՎ ՍՏԱՅՎԱԾ ՁՎԱԲՋԻՋՆԵՐԻ ՏԵՂԱՓՈԽՈՒՄԸ ԱՄԲ ԼԱԲՈՐԱՏՈՐԻԱ**

Լապարոսկոպիկ միջամտությունը կատարվել է ՀՀ ԱԱԻ Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի վիրաբուժական ամբիոնի կողմից ընդունված պրոտոկոլների համաձայն: Հաշվի առնելով ջվաբջիջների լապարոսկոպիկ ասպիրացիայի առանձնահատկությունները՝ ֆոլիկուլների պունկցիան մոնիտորի էկրանի հսկողությամբ կատարվել է 17G տրամաչափով ասպիրացիոն ասեղի օգնությամբ, համաձայն Է.Մ. Համաբարձումյանի գրքում տրված նկարագրության (6) Ծննդատնից դեպի Ֆերթիլիթի կենտրոն (10 րոպե ճանապարհ) իդենտիֆիկացված կումուլուս օօցիտար կոմպլեքսների և կենսանյութի տեղափոխման համար անհրաժեշտ սարքավորումներն են՝

Շարժական թերմոստատ (Labotect), Շարժական տաքացվող մակերես (Lab line), ԱՄԲ թասիկներ, ծայրակալներ, փորձանոթներ, Արտածման սարք, Պունկցիայի ասեղ, Ջերմաչափ, Թերմոստատ փորձանոթների համար, Ձվաբջիջների լվացման և տեղափոխման նյութեր:

Լապարոսկոպիկ եղանակով ստացված ֆոլիկուլյար հեղուկը փորձանոթներով տրվում է էմբրիոլոգին, հեղուկը լցվում է թասիկների մեջ և դրվում տաքացվող մակերեսի վրա: Ստացված ձվաբջիջները լվացվում են հատուկ նյութերով, լցվում փորձանոթների մեջ և շարժական փորձանոթով 30 րոպեների ընթացքում տեղափոխվում ԱՄԲ լաբորատորիա:

Մեր կենտրոնում ունեցել ենք 2 բուժառու, ում ձվաբջիջները ստացվել են լապարոսկոպիկ եղանակով: Էմբրիոլոգը անգեն աչքով առանձնացրել է ձվաբջիջները և 10 րոպեյում տեղափոխվել է ԱՄԲ լաբորատորիա: Ստորև ներկայացնում ենք 2 կլինիկական դեպք. Երկու կանայք էլ ընդունվել են “Fertility Center” Պտղաբերության կենտրոն 2023 թվականին ԱՄԲ-ի և փոխնակ մոր կիրառման համար: Հաշվի առնելով երկու բուժառուների ձվարանների բարձր տեղակայումը և դրանց ներհեշտոցային հասանելիության բացակայությունը՝ վիրաբույժների և հիվանդների հետ իրականացվել են մի շարք լրացուցիչ խորհրդատվություններ: Դրանից հետո որոշում է կայացվել ԱՄԲ-ն իրականացնել ձվարանների լապարոսկոպիկ պունկցիայի միջոցով:

**ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊԶ 1**

Պացիենտը 25 տարեկան է, առաջնային անպտղություն 2 տարի, երկրորդային սեռական հատկանիշները զարգացած են նորմալ, կարիոտիպը 46XX, առկա է պոլիկիստոզ ձվարանների համախտանիշ: Կատարված հեշտոցի պլաստիկ վիրահատություն (կոլպոպոեզ), հորմոնների մակարդակը արյան մեջ՝ AMH-7,44 ng/ml FSH - 6,67 mIU/ml LH - 9,41 mIU/ml:

Մեր կենտրոնում կատարել ենք ԱՄԲ օգտագործելով անտագոնիստ պրոտոկոլ: Ձվարանների խթանումը սկսվել է դաշտանային ցիկլի 2-րդ օրվանից մենոպաուռ 150մգ, դաշտանային ցիկլի 9-րդ օրվանից ավելացվել է ցետրոտիդ օրը 1 հատ 3 օր, որպես տրիգեռ օգտագործվել է դեկապեպտիլ 0,1 3հատ: Պունկցիան կատարվել է դաշտանային ցիկլի 13-րդ օրը լապարոսկոպիկ եղանակով: 20 ֆոլիկուլից ստացվել է 9 ձվաբջիջ, որոնք համապատասխան պայմաններով տեղափոխվել են ԱՄԲ լաբորատորիա: Արդյունքում ստացվել է G1 որակի 5 սաղմիկ (4-ը 3 օրական, 1-ը 5 օրական):

Փոխնակ մոր առաջին տեղադրումից գրանցվել է հղիություն, սակայն 8 շաբաթականում ավարտվել է չգարգացող հղիությամբ և կատարվել է դեղորայ-





Աղյուսակ 1.

Կլինիկական դեպք 1	Կլինիկական դեպք 2
25 տարեկան	38 տարեկան
AMH-7,44 FSH-6,67 LH-9,41	AMH-0,763 FSH-4,66 LH-8,87
9 ձվաբջիջ	4 ձվաբջիջ
5 սաղմիկ	3 սաղմիկ
Հղիություն 3-րդ տեղադրումից	Հղիություն 1-ին տեղադրումից
Առանց բարդությունների զարգացող հղիություն, 21 շաբաթական:	Ճննդաբերություն առողջ հասուն երեխայով

քային ընդհատում: 2-րդ տեղադրումից հղիություն չի գրանցվել: 3-րդ տեղադրումից գրանցվել է հղիություն, որը զարգանում է առանց բարդությունների, այժմ կազմում է 21 շաբաթական հղիություն:

**ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊԷ 2**

Պացիենտը 38 տարեկան է, առաջնային անպտղություն 1 տարի, երկրորդային սեռական հատկանիշները զարգացած են նորմալ, կարիոտիպը 46 XX, անամնեզում նշում է 2012թ-ին կատարված կոլպոսկոպի, առկա է ձվարանների ցածր պաշար AMH-0,763ng/ml FSH-4,66mIU/ml LH-8,87mIU/ml: Կլինիկական դեպքի առանձնահատկությունը կայանում է նաև նրանում, որ համախտանիշը զուգորդվում է միզային համակարգի անոմալիայի հետ՝ կինը ունի 1 երիկամ:

Մեր կենտրոնում կատարել ենք ԱՄԲ օգտագործելով անտագոնիստ պրոտոկոլ: Ձվարանների խթանումը սկսվել է դաշտանային ցիկլի 2-րդ օրվանից Գոնալ ֆ 300մգ, դաշտանային ցիկլի 5-րդ օրվանից փոխարինվել է մենոպաու 375մգ, դաշտանային ցիկլի 9-րդ օրվանից ավելացվել է ցետրոտիդ օրը 1 հատ 2 օր, որպես տրիգեր օգտագործվել է դեկապեպտիլ 0,1մգ 2 հատ: Պունկցիան կատարվել է դաշտանային ցիկլի 12-րդ օրը լապարասկոպիկ եղանակով: 5 ֆոլիկուլից ստացվել է 4 ձվաբջիջ, որոնք համապատասխան պայմաններով տեղափոխվել են ԱՄԲ լաբորատորիա: Արդյունքում ստացվել է 3 սաղմիկ (2-ը 3 օրական, 1-ը 5 օրական): Փոխնակ մոր առաջին տեղադրումից (2 սաղմիկ 3 օրական) գրանցել ենք հղիություն: Հղիությունը ընթացել է հարթ: Ծնվել է առողջ բալիկ, 36 շաբաթական 5 օրական ժամկետում, 3160 գրամ քաշով, 50սմ հասակով,

ըստ Ապգարի գնահատվել է 8/8բալ: Ունենք 1հատ 5 օրե կան սառեցված սաղմիկ:

Աղյուսակ 1-ում ներկայացված են Ռոկիտանսկի-Կուստներ-Մայեր-Հաուզերի համախտանիշով տառապող հիվանդների հիմնական պարամետրերը:

Չնայած ձեռնարկված բոլոր նախագոյալական միջոցներին, երկու դեպքում էլ, ֆոլիկուլների պունկցիայի ժամանակ, ձվաբջիջները բաց են թողնվել Դուգլասի տոպրակի մեջ: Նշված հեղուկը առանձին ասպիրացվել և փոխանցվել է սաղմնաբանին, որից հետո հաստատվել է դրանցում ձվաբջիջների առկայությունը: Թիվ 1-ի դեպքում Դուգլասի տոպրակի մեջ հայտնաբերվել է երկու կունուլուս-օնցիտային համալիր: Թիվ 2-ի դեպքում Դուգլասի տոպրակի մեջ հայտնաբերվել է մեկ կունուլուս-օնցիտային համալիր:

**ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ**

Ժամանակակից վերարտադրողական տեխնոլոգիաների շնորհիվ հնարավոր է հասնել դրական արդյունքների նախկինում անլուծելի թվացող խնդիրների պարագայում: Հղիության բարձր մակարդակը վկայում է այս կանանց մոտ պահպանված ռեպրոդուկտիվ պոտենցիալի մասին: Մասնագիտացված ռեպրոդուկտիվ կենտրոններ ձվաբջիջների ժամանակին տեղափոխման, ինչպես նաև վիրաբուժական բաժանմունքում էմբրիոլոգի աշխատանքի համար անհրաժեշտ սարքավորումների առկայության, ձվաբջիջների անվտանգ տեղափոխման և ինչպես ռեպրոդուկտոլոգի այնպես էլ գինեկոլոգ-վիրաբուժական թիմի բավարար փորձով պայմանավորված այս համախտանիշով կանանց մոտ կարելի է հասնել բարենպաստ ռեպրոդուկտիվ արդյունքի:

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ АСПИРАЦИЯ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ЭКО У ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ СИНДРОМОМ РОКИТАНСКОГО-КЮСТНЕРА-МЕЙЕРА-ХАУЗЕРА.

Краткая презентация 2-х клинических случаев

Овсепян Изабелла<sup>1</sup>, Абрамян Ануш<sup>1</sup>, Царукян Ануш<sup>1,2</sup>, Янтурян Хачик<sup>1</sup>, Амабарцумян Эдуард<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника репродукции человека "Fertility center"

<sup>2</sup>Кафедра репродукции человека, НИЗ РА

**Абстракт**

Синдром Рокитанского-Кюстера-Мейера-Хаузера встречается у 1 из 4,500–5,000 женщин. При этом синдроме наблюдается врожденное отсутствие матки и верхней трети влагалища, что делает естественную беременность невозможной. Однако современные репродуктивные технологии, такие как ЭКО с суррогатным материнством, могут помочь женщинам с этим синдромом стать биологически-

ми родителями. Однако, нередко, несмотря на проводимые корректирующие хирургические вмешательства в создании полноценного влагалища (кольпопоз) интравагинальной доступ к яичникам бывает ограничен. В данной работе мы приводим 2 клинических случая лечения таких женщин с использованием лапароскопической пункции фолликулов. У обеих женщин в результате проведенных мероприятий была достигнута беременность (роды с одним здоровым ребенком в одном случае, прогрессирующая беременность в другом), что свидетельствует о сохранённом репродуктивном потенциале у таких женщин. При наличии необходимого оборудования и слаженной работы ведущих специалистов репродуктологов, команды оперативного блока, а также эмбриологов и наличии соответствующих условий для безопасной транспортировки яйцеклеток у женщин с синдромом Рокитанского-Кюстера-Мейера-Хаузера можно достичь благоприятный репродуктивный исход.

LAPAROSCOPIC OOCYTE ASPIRATION IN IVF PROGRAMS IN PATIENTS SUFFERING FROM ROKITANSKY-KÜSTNER-MEYER-HAUSER SYNDROME.

Brief report of 2 clinical cases

Hovsepyan Isabella<sup>1</sup>, Abrahamyan Anush<sup>1</sup>, Tsarukyan Anush<sup>1,2</sup>, Yanturyan Khachik<sup>1</sup>, Hambartsumian Eduard<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Fertility center of Armenia

<sup>2</sup>Department of Human Reproduction, NIH of Armenia

**Abstract**

The Rokitansky-Küster-Mayer syndrome occurs in 1 out of 4,500–5,000 women. This syndrome is characterized by a congenital absence of the uterus and the upper third of the vagina, making natural pregnancy impossible. However,

modern reproductive technologies, such as IVF with surrogacy, can help women with this syndrome become biological parents. Despite corrective surgical interventions to create a functional vagina (vaginoplasty), access to the ovaries via the vaginal route can often be limited. In this paper, we present two clinical cases of treating such women using laparoscopic follicle puncture. In both cases, pregnancy was achieved as a result of the procedures (one with a healthy live birth, the other with a progressing pregnancy), demonstrating the preserved reproductive potential of such women. With the necessary equipment, coordinated efforts of leading reproductive specialists, the surgical team, embryologists, and the availability of conditions for safe oocyte transport, women with Rokitansky-Küster-Mayer syndrome can achieve favorable reproductive outcomes.

Գրականության ցանկ

1. Morcel K, Camborieux L, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007
2. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a comprehensive update. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020; 15: 214.
3. Reichman DE, Laufer MR. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: fertility counseling and treatment. Fertility and Sterility. 2010
4. Raziel A, Friedler S, Gidoni Y, Ben Ami I, Strassburger D, Ron-El R. Surrogate in vitro fertilization outcome in typical and atypical forms of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Hum Reprod. 2012 Jan;27(1):126-30. doi: 10.1093/humrep/der356. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22052385.
5. Francesco Fedele, Alessandro Bulfoni, Stefano Salvatore, Massimo Candiani. Fertility options in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2021, 48(3), 453–460. <https://doi.org/10.31083/j.ceog.2021.03.24422>
6. Амбарцумян Э. Экстракорпоральное оплодотворение в деталях. Глава 5, Аспирация ооцитов. 2024, изд. Зангак. 496 стр

# СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ С ПРОГЕСТИНОМ В ПРОГРАММАХ ЭКО С ДОНОРСКИМИ ЯЙЦЕКЛЕТКАМИ

Мартirosян Д.<sup>1\*</sup>, Амбарцумян Э.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника репродуктивной медицины “Fertility Center”.

<sup>2</sup>Национальный институт здравоохранения, кафедра Репродукции человека (Ереван, Армения)

Для корреспонденции:

e-mail: drdianaartemovna@mail.ru

## Абстракт

Протокол с использованием прогестина (Progesterin-Primed Ovarian Stimulation, PPOS) является одной из современных схем стимуляции яичников в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Основная цель PPOS заключается в предотвращении преждевременного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) во время стимуляции яичников, что достигается за счёт использования прогестина вместо традиционных антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). PPOS используется как для стандартных циклов ЭКО, так и для программ донорства ооцитов. В нашем исследовании было показано, что данный протокол обеспечивает высокие результаты по числу зрелых ооцитов и их качеству. Мы исследовали динамику уровней гормонов ЛГ, Е2 и Пг в течение стимуляции яичников в популяции доноров яйцеклеток. Результаты наших исследований показали, что прогестин является эффективным средством для предупреждения преждевременного выброса ЛГ. Так, нами было выявлено, что прогестин не только предупреждает выброс ЛГ в предовуляторную дни стимуляции яичника, но и вызывают достоверное снижение уровней как ЛГ, так и Пг ( $p < 0.05$ ). Также нами было выявлено, что применение прогестина в программах ЭКО и донорства ооцитов не снижает эмбриологические показатели после пункции яичников, что подтверждается высокими показателями оплодотворения ооцитов (74%) и частотой blastulation (61%). К преимуществам PPOS относится также низкая стоимость прогестина, а пациенты не нуждаются в ежедневных инъекциях антагонистов ГнРГ, что повышает удобство и комфорт.

Таким образом, протокол PPOS представляет собой эффективную и безопасную альтернативу традиционным схемам стимуляции яичников в программах донорства ооцитов и ЭКО.

**Ключевые слова:** Стимуляция яичников с прогестином, PPOS, преовуляторная овуляция, ЭКО

Ստրկալից/Получено/Received 05.06.2024

Գրախոսվել/Рецензировано/Accepted 11.08.2024

Տպագրվել/Опубликовано/Published 15.10.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) значительно увеличилось за последнее десятилетие, став важной частью современной медицины и играя ключевую роль в планировании семьи для многих людей.

Протоколы, используемые для индукции овуляции во время вспомогательных репродуктивных процедур, направлены на получение как можно большего количества яйцеклеток для оптимизации шансов на успех лечения. Протокол стимуляции яичников прогестином — это инновационный подход в области женской репродуктивной медицины. Согласно некоторым клиническим исследованиям, стимуляция яичников прогестином обеспечивает аналогичный исход беременности, как и обычные протоколы (1-4). Про-

гестин считается новым альтернативным агентом для подавления преждевременного подъёма ЛГ во время СЯ улучшая результаты стимуляции яичников (5). При отсутствии гипоталамической супрессии преждевременные всплески ЛГ наблюдались более чем в 20% циклов стимуляции яичников. Как правило, антагонисты или агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH) также включаются, чтобы избежать раннего пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) и следовательно, овуляции до сбора яйцеклеток. Традиционно использование таких препаратов считалось удовлетворительным для выполнения этой функции, хотя оно сопряжено с высокими затратами для пациента и вызывает дискомфорт, связанный с инъекционным путем введения. В отличие от аналогов ГнРГ, применение прогестина для подавления ЛГ связано

с преимуществами перорального приема, удобством использования и низкой стоимостью (6). Механизм подавления ЛГ прогестинами до сих пор полностью не выяснен, но считается, что он уменьшает пульсацию ГнРГ из гипоталамуса, тем самым ингибируя высвобождение ЛГ, связанное с повышением уровня эстрадиола (7). Одним из ключевых преимуществ PPOS является значительно сниженный риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). На текущем этапе развития ВРТ, когда замораживание эмбрионов становится все более распространенной практикой и дает хорошие результаты, можно рассматривать новые варианты контроля пика ЛГ и подавления овуляции. В связи с этим использование прогестинов считается альтернативным методом подавления овуляции и вызвало большой интерес, а возможное негативное воздействие на эндометрий больше не вызывает беспокойства, поскольку теперь перенос эмбрионов можно осуществить в следующий цикл (1-3, 8).

### ЦЕЛЬ

Цель настоящего исследования — изучить эффективность и безопасность применения прогестинов в программах ЭКО для доноров яйцеклеток. В задачу данного исследования входило определить эффективность, безопасность, а также соотношение цена/качество применения прогестинов в программах стимуляции яичников вместо антагонистов. Мы также проанализировали эмбриологические параметры программы ЭКО.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании проведен анализ 84 циклов ЭКО в программах с донорской яйцеклеткой, проведенных в центре «Fertility Center», в которых вместо аналогов ГнРГ использовали прогестины.

Пациенты исследованной группы составили 58 женщин в возрасте от 20 до 34 лет. Стимуляция согласно протоколам клиники (9), начиналась на 2–3 день менструального цикла (Рис 1). Всем женщинам

с началом стимуляции яичников одновременно с гонадотропинами (ФСГ 225 МЕ в сутки, п/к) назначали дидрогестерон в дозе 20 мг/день (Дюфастон) и продолжали до дня триггера. Уровень гормонов (Е2, ЛГ, Прогестерон) контролировался с помощью анализа крови в первый день стимуляции, на 7–8 день стимуляции, а также в день триггера овуляции. В качестве триггера использовался декапептил 0,3 мг п/к. Через 36 часов после достижения 1-го или 2-х фолликулов в размере диаметре 18 мм и более проводилась пункция яичников. Заморозка эмбрионов проводилась на 3-ий или 5-ый дни методом витрификации в соответствии с протоколами клиники «Freeze all».

Основные параметры, которые были оценены: эффективность применения прогестинов определялась по его способности снижения уровня гонадотропина (ЛГ) в пред овуляторном периоде и подавлении преждевременных овуляций. Мы учитывая также среднюю продолжительность стимуляции яичников, средняя доза использованных гонадотропинов, а также расходы на медикаменты. Качество яйцеклеток определялись по уровню гормонов яичников (Лг, Е2) в материнской крови (косвенный показатель), общему количеству полученных после пункции яйцеклеток, из них процент зрелых МII ооцитов, индекс оплодотворения ооцитов, уровень формирования бластоцист, индекс имплантации.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

58 донорам ооцитов порведено 84 циклов ЭКО.

Результаты наших исследований представлены в Таблице 1.

Как показывает анализ результатов, уровень ЛГ в крови на протяжении стимуляции яичников не только не повышается, но и статистически достоверно понижается, что свидетельствует об эффективности ингибирования прогестинами синтеза ЛГ гипофизом в преовуляторной период стимуляции яичников. Об этом же свидетельствует тот факт, что в наших исследованиях не было зафиксировано ни одного



Рисунок 1. Протокол стимуляции яичников с использованием прогестинов.

Со 2-го дня цикла назначаются препараты, содержащие ФСГ, в обычных дозах (225 МЕ в сутки), вместе с прогестинами (Дюфастон 20мг, per os), триггер овуляции производится агонистами ГнРГ (Декапептил 0,3мг), когда размер одного или двух фолликулов достигал 18 мм в диаметре.

**Таблица 1.** Эффективность и безопасность, а также эмбриологические показатели донорских программ ЭКО с применением прогестинов во время стимуляции яичников.

Популяция доноров	Показатель	Величина P (там, где применимо)
Клинические и лабораторные показатели		
Антимюллеров гормон (нг/мл) (среднее средняя ± СД)	4,8±1.3	
<b>Уровень ЛГ в крови (mIU/ml): (среднее средняя ± СД)</b>		
- в первый день стимуляции:	6.5±2.6	P=0.000, (P<0.05)
-на 7-8 день стимуляции:	3.6±2.0	
-в день триггера овуляции:	2.3±1.7*	
<b>Уровень Е2 в крови (пг/мл): (среднее средняя ± СД)</b>		
- в первый день стимуляции:	31.56±9.7	P=0.000, (P<0.05)
-на 7-8 день стимуляции:	2007.8±1010.5	
-в день триггера овуляции:	2953.4±192.3*	
<b>Уровень Пг в крови (нг/мл): (среднее средняя ± СД)</b>		
- в первый день стимуляции:	0.33±0.2	P=0.000, (P<0.05)
-на 7-8 день стимуляции:	0.52±0.3	
-в день триггера овуляции:	0.99±0.6*	
Количество преждевременных овуляций (n)	0	
Стоимость использованного препарата Дюфастона в течение всей стимуляции яичников (в драмах)	3100±250	
<b>Количество осложнений:</b>		
Лекарственная аллергия	0	
Синдром гиперстимуляции яичников	0	
Эмбриологические параметры		
Количество аспирированных ооцитов (n)	633	
Частота зрелых ооцитов (%). Частота зрелых ооцитов= Количество зрелых (MII) ооцитов /Общее количество ооцитов/ ×100	78,9	
Частота оплодотворения (%). Общее количество оплодотворенных ооцитов/Количество зрелых (MII) ооцитов×100	71	
Частота blastуляции (%). Количество blastоцист /Количество оплодотворенных ооцитов ×100	61	

\*Соотношение показателя в день триггера по отношению к первому дню стимуляции

случая преждевременной овуляции. Побочные эффекты, связанные с использованием дидрогестерона, так же, как и осложнения в процессе стимуляции яичников (СГЯ) или в течение всей программы ЭКО, не наблюдались. Больные также отмечали удобства и более легкую переносимость перорального препарата Дюфастон по сравнению с ежедневными инъекциями антагонистов. Следует отметить, что стоимость перорального прогестина на курс (3100±250 драмов) значительно ниже стоимости антагонистов ГнРГ, только одна ампула которого (например, Цетротид, стоимостью в 32 000 драмов), уже в разы дороже использованных нами прогестинов.

О качестве полученных яйцеклеток можно судить косвенно по высоким уровням эстрогенов (что свидетельствует о функциональной зрелости фолликулов) и отсутствию признаков преждевременной лютеинизации кумулюсного комплекса (низкие уровни ЛГ и прогестерона). Об этом же говорят также количественные и морфологические показатели полученных яйцеклеток и эмбрионов. Как видно из Таблицы 1 нами было получено 633 ооцита, из которых зрелых ооцитов (MII) было 500 (78,9%), 100 MI (15,7%) 33 GV ( 5,2%). Указанные данные статистически не разнятся от данных литературы и показателей, полученных в протоколах антагонистов ГнРГ в нашей клинике (данные не приведены). В результате опло-

дотворения мы получили 305 blastоцист, что составляет 61% blastуляции. Этот показатель, наряду с высоким процентом полученных blastоцист хорошего качества, также указывает на эффективность использования прогестинов в циклах ЭКО. В настоящее время мы проводим проспективное исследование с участием более широкой популяции женщин, включенных в программу ЭКО с применением прогестинов, а также контрольной группы, использующей протокол с антагонистами ГнРГ. Основными показателями исследования выбраны количество живорождений и частота патологий беременности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты наших исследований показали, что стимуляция яичников с использованием прогестинов может рассматриваться как более доступная и удобная альтернатива в протоколах стимуляции, когда не планируется свежий перенос эмбриона. Продолжающиеся исследования и клинический опыт подтверждают её преимущества, делая PPOS привлекательным выбором для программ экстракорпорального оплодотворения. Основным преимуществом этого протокола является эффективная профилактика преждевременного подъема уровня ЛГ во время стимуляции яичников. Подробный анализ эмбриологических показателей свидетельствует

об эффективности применения данного метода в программах ЭКО. Прогестины также обеспечивают дополнительные выгоды: отсутствие необходимости в инъекциях и уменьшение числа визитов к врачу, значительное снижение финансовых затрат. Для подтверждения эффективности и безопасно-

сти применения прогестинов в процессе стимуляции яичников необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования, где основными результатами будут частота живорождения здоровых детей, частота наступления беременности и частота осложнений во время беременности.

#### OVARIAN STIMULATION WITH PROGESTIN IN IVF PROGRAMS WITH DONOR EGGS

**Diana Martirosyan, Eduard Ambartsumyan**

##### Abstract

The Progesterin-Primed Ovarian Stimulation (PPOS) protocol is one of the modern ovarian stimulation schemes in assisted reproductive technologies (ART). The main goal of PPOS is to prevent premature luteinizing hormone (LH) surges during ovarian stimulation, achieved by using progestins instead of traditional gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists. PPOS is used both for standard IVF cycles and for egg donation programs. In our study, it was shown that this protocol provides high results in terms of the number and quality of mature oocytes. We studied the dynamics of

LH, E2, and P4 hormone levels during ovarian stimulation in the population of egg donors. The results of our research showed that progestins are an effective means of preventing premature LH surges. We also found that progestins not only prevent LH surges on the preovulatory days of ovarian stimulation but also significantly reduce both LH and P4 levels ( $p < 0.05$ ). Furthermore, the use of progestins in IVF and egg donation programs does not reduce embryological indicators after ovarian puncture, as evidenced by high fertilization rates (74%) and blastulation rates (61%). Additional advantages of PPOS include the low cost of progestins, and patients do not require daily injections of GnRH antagonists, improving convenience and comfort. Thus, the PPOS protocol is an effective and safe alternative to traditional ovarian stimulation schemes in egg donation and IVF programs.

#### ԶՎԱՐԱՆՆԵՐԻ ԽՅՆՈՒՄ ՊՐՈԳԵՍՏԻՆՆՈՎ ԱՄԲ ԾՐԱԳՐԵՐՈՒՄ ԴՈՆՈՐԱԿԱՆ ԶՎԱՐՋԻՋՆԵՐՈՎ

**Դիանա Մարտիրոսյան, Էդուարդ Համբարձումյան**

##### Ամփոփագիր

Պրոգեստինով խթանվող ձվարանների խթանման (PPOS) պրոտոկոլը ձվարանների խթանման ժամանակակից սխեմաներից մեկն է վերարտադրողական օժանդակ տեխնոլոգիաներում (ART): PPOS-ի հիմնական նպատակը ձվարանների խթանման ընթացքում վաղաժամ լյուտեինիզացնող հորմոնի (LH) արտանետման կանխումն է, որը ձեռք է բերվում պրոգեստինների օգտագործմամբ՝ ավանդական գոնադոտրոպին-ազատող հորմոնի (GnRH) հակազոնիստների փոխարեն: PPOS-ը կիրառվում է ինչպես ստանդարտ ԱՄԲ ցիկլերի, այնպես էլ ձվաբջջի դոնորության ծրագրերի համար: Մեր ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ այս պրոտոկոլը ապահովում է բարձր արդյունքներ՝ կապված հասուն ձվաբջջիների քանակի և որակի հետ: Մենք ուսումնասիրել ենք LH-ի, E2-ի և P4-ի մակարդակների դինամիկան ձվաբջջիների դո-

նորների խթանման ժամանակ: Մեր ուսումնասիրության արդյունքները ցույց տվեցին, որ պրոգեստինները արդյունավետ միջոց են վաղաժամ LH արտանետումը կանխելու համար: Մենք նաև հայտնաբերեցինք, որ պրոգեստինները ոչ միայն կանխում են LH արտանետումը ձվարանների խթանման նախաօվուլյատոր օրերին, այլև հանգեցնում են ինչպես LH-ի, այնպես էլ P4-ի մակարդակների զգալի նվազմանը ( $p < 0.05$ ): Բացի այդ, պրոգեստինների օգտագործումը ԱՄԲ և ձվաբջջի դոնորության ծրագրերում չի նվազեցնում էմբրիոլոգիական ցուցանիշները ձվարանների պունկտիայից հետո, ինչի վկայությունն են ձվաբջջիների բեղմնավորման բարձր ցուցանիշները (74%) և բլաստուլյացիայի հաճախականությունը (61%): PPOS-ի առավելություններից են պրոգեստինների ցածր գինը, ինչպես նաև այն, որ հիվանդները կարիք չունեն GnRH հակազոնիստների ամենօրյա ներարկումների, ինչը մեծացնում է հարմարավետությունն ու հարմարությունը: Այսպիսով, PPOS պրոտոկոլը ներկայացնում է ձվարանների խթանման ավանդական սխեմաների արդյունավետ և անվտանգ այլընտրանք ձվաբջջի դոնորության և ԱՄԲ ծրագրերում:

##### Список литературы

1. Progesterin-primed ovarian stimulation protocol for patients in assisted reproductive technology, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8438422/> (18.09.2024)
2. Progesterin-primed ovarian stimulation: for whom, when and how?, [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(23\)00738-1/fulltext#:~:text=progesterin%2dprimed%20ovarian%20stimulation%20\(ppos, releasing%20hormone%20\(gnrh\)%20analogues](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(23)00738-1/fulltext#:~:text=progesterin%2dprimed%20ovarian%20stimulation%20(ppos, releasing%20hormone%20(gnrh)%20analogues) (18.09.2024)
3. Oral medroxyprogesterone acetate for the use of ovulation suppression in in vitro fertilization: a cohort trial, [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(24\)00029-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(24)00029-3/abstract) (18.09.2024)
4. Kuang Y., Hong Q., Lyu Q., Ai A., Fu Y., Yan Z., Wang L., et al. (2015). Progesterin-primed ovarian stimulation (PPOS) for preventing premature LH surge in assisted reproduction: a novel protocol. *Clinical Endocrinology*, 82(5), 747-753.
5. Massin N. (2017). New stimulation regimens: Endocrine responses and clinical outcomes. *Fertility and Sterility*, 108(4), 588-594.
6. Zhu X., Ye H., Fu Y., Lyu Q., Kuang Y. (2019). Progesterin-primed ovarian stimulation protocol as an alternative for patients with ovarian insufficiency. *Journal of Ovarian Research*, 12(1), 64.
7. Chen Q., Chai W., Wang Y., Cai R., Zhang S., Lu X., Wang L., Kuang Y. (2020). Comparison of progesterin-primed ovarian stimulation with a flexible GnRH antagonist protocol in infertile women: A large retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18, 88.
8. Huang B., Ren X., Wu L., Zhu L., Xu B., Li Y., Ai J., Jin L. (2017). Progesterin-primed ovarian stimulation protocol is effective and safe for normal responders in in vitro fertilization. *Medicine (Baltimore)*, 96(9), e6097.
9. Амбарцумян Э. Экстракорпоральное оплодотворение в деталях. Издательство Зангак, Ереван. 2024, с 273.

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

ՄԱՐԴՈՒ ԿԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ  
ՍԱՂՄՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ՏԵՍԱԿԵՏԵՐԸ

EMBRIOLOGICAL ASPECTS OF HUMAN REPRODUCTION

# APPLICATION OF TIME-LAPSE TECHNOLOGY IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY (ART) TREATMENTS

**Sciorio R.**

*Fertility Medicine and Gynaecological Endocrinology Unit, Department Woman Mother Child, Lausanne University Hospital*

Corresponding Author:

e-mail: sciorioromualdo@hotmail.com

## Abstract

During human in vitro culture, a morphological microscope analysis is normally performed to select the embryo with the highest implantation potential to replace, with the hope to obtain a successful pregnancy and health live birth. The morphological evaluation may combine number and size of blastomeres, fragmentation, multinucleation, blastocyst expansion, inner-cell mass and trophectoderm appearance. However, standard microscopy evaluation involves the removal of the embryos from the incubator, exposing them to un-physiologic conditions as changes in pH, temperature, and oxygen level. Additionally, morphological assessments might include high inter-observer variability. Recently, continuous embryo culture using time-lapse monitoring (TLM) has allowed embryologists to analyse the dynamic and morphokinetic events of embryo development and based on that, the embryologist is able to scrutinize the complete sequence of embryonic evolution, from fertilisation to the blastocyst formation. Therefore, TLM allows an uninterrupted culture condition, reducing the need to remove embryos from the incubator. The monitoring system is normally composed of a standard incubator with an integrated microscope coupled to a digital camera, which is able to collect images at regular times, and subsequently processed into video. These data can be annotated and analysed using an integrated software, thus allows embryologists to facilitate the process of embryo selection for transfer. The main aim of this paper is to discuss the potential benefits and uses of the TLM in the embryology laboratory.

**Keywords:** *Time-lapse monitoring, medically assisted reproduction, embryo culture, morphokinetic evaluation, embryo viability*

Ներկայացվեց/Получено/Received **11.09.2024**

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted **21.09.2024**

Տպագրվեց/Опубликовано/Published **15.10.2024**

## INTRODUCTION

Medically assisted reproduction (MAR) has advanced significantly over the past four decades, beginning with the birth of the first in vitro fertilization (IVF) baby in 1978 (Steptoe and Edwards, 1978). Since then, over 8 million IVF-conceived children have been born worldwide (Thoma et al., 2013). With rising infertility rates, many couples now require IVF, and approximately 2.5 million MAR cycles are performed globally each year, resulting in over 500,000 births. In the UK alone, IVF accounted for 3% of all births in 2016 (Human Fertilisation & Embryology Authority, 2014–2016; De Geyter et al., 2018).

Despite advancements in culture media and embryo selection, in vitro human embryo development remains suboptimal, with many high-quality embryos failing to implant (Zhao et al., 2011; Niederberger et al., 2018). More advanced culture techniques have improved embryo quality and outcomes by facilitating blastocyst-stage transfers, enhancing embryo-uterine synchronization,

and reducing risks of multiple pregnancies (Gardner and Schoolcraft, 1999; Sullivan et al., 2012).

However, embryo selection methods, primarily based on morphological assessments, have not evolved significantly since the early days of IVF (Edwards et al., 1984). Morphological evaluations, which assess cleavage stage embryos and blastocyst quality, have limitations due to high variability between observers and only offer a snapshot of development (Braude, 2013; Gardner and Schoolcraft, 1999).

Time-lapse monitoring (TLM), first introduced by Lewis and Gregory (1929) and further explored by Payne et al. (1997), allows continuous monitoring of embryos throughout development without disturbing culture conditions. The system, combining an incubator, microscope, and software, maintains stable conditions while providing detailed insights into embryo development (Basile et al., 2014; Zang et al., 2010). Recent studies have linked embryo implantation potential with precise timing events during early development (Wong



et al., 2010; Meseguer et al., 2011). This review aims to explore the benefits of TLM in embryology labs and guide IVF clinics in selecting the best system for their specific needs.

### CURRENT STATUS OF TIME-LAPSE TECHNOLOGY IN ART

Morphology has been the method of embryo assessment for over 40 years and represents the main approach for embryo selection during MAR treatments. However, the standard evaluation at specific time points has limitations, mainly associated to the subjectivity of the embryologist, and the missing of critical events potentially harmful to embryo's viability. Morphological assessment provides only a snapshot of embryo development in that specific time, thereby omitting what happens during the intervals between two observations (Cruz et al., 2012). Furthermore, the embryo grade may change notably within a short amount of time (Wong et al., 2010; Meseguer et al., 2011-b). In contrast, the TLM allows not only to assess embryo morphology and dynamic changes during the *in vitro* embryo development, but also provides a stable culture conditions (Basile et al., 2014; Aparicio-Ruiz et al., 2016; Meseguer et al., 2012; Wong et al., 2010). Although pioneering research on TLM has been reported since the late 1990s (Payne et al., 1997), the technology became commercially available for embryology laboratory in 2009. The large number of published articles on the use of TLM in human embryology, suggest an active application of this novel technology in the embryology laboratories worldwide. However, very little data are currently available on the global use of TLM. Scotland represents a unique country, since the government had provided funding to permit all public assisted conception units (NHS-Scotland, National Health Service <https://www.scot.nhs.uk>) within the state to invest in the TLM. Besides this specific case, few papers are available reporting the worldwide use and implementation of the TLM in MAR treatments. One has been published by Dolinko and colleagues (2017), and showed the results of a survey of 294 IVF units in the USA. The authors reported that only 162 units responded, with 35 laboratories announcing that they use at least one time-lapse system. An analogous report has been published by a French team, Boueilh and co-workers (2018). Amongst the 78 respondents, 30 centres reported using TLM clinically. Although these surveys provide an interesting information on the TLM use in two different countries, it is not enough to make a conclusion of the worldwide use of this technology. It would be interesting to obtain a global picture of the time-lapse advancements to evaluate its current use in IVF practice.

### TIME-LAPSE MONITORING AND CONTINUOUS EMBRYO ASSESSMENT FROM FERTILIZATION TO BLASTOCYST FORMATION

The identification of the embryo with the best implantation potential and high viability to generate a suc-

cessful pregnancy remains an elusive goal in MAR cycles. Here, in this paragraph will investigate whether the use of the TLM and morphokinetic embryo assessment might help in achieving this goal. Time-lapse observations have been used to define new or poorly described concepts of human embryology such as the fertilization process (Coticchio et al., 2018), the duration of the first three cell cycles (Wong et al., 2010, Meseguer et al., 2011-b), the early compaction stage (Iwata et al., 2014) and finally the blastocyst formation (Marcos et al., 2015, Sciorio et al., 2020-a, Sciorio et al., 2020-b). Recently, Coticchio and collaborators deeply investigated the fertilization event and illustrated several unknown characteristics, including the cytoplasmic halo (appearance and disappearance), the pronuclei (PN) fading, time from PN fading (tPNf) and the first cleavage, and those novel features were used to predict embryo quality on day-3 (Coticchio et al., 2018). Another prospective study analysed the correlation between tPNf and live birth in 159 embryos. The pronuclei morphology of 46 embryos which resulted in live birth was compared with that of 113 embryos which resulted in no live birth. The results reported that in comparison to embryos resulting in no live birth, tPNf occurred significantly later in embryos resulting in live birth and never earlier than 20 h 45 min (Azzarello et al., 2012). Further study noted that erratic PN movement within the cytoplasm and delayed of pronuclei fading was indicative of compromised embryo development (Athayde-Wirka et al., 2014). The authors in this retrospective multicentre trial identified four atypical phenotypes, including abnormal syngamy, abnormal first cytokinesis, abnormal cleavage and chaotic cleavage, and correlated with embryo viability and implantation potential. The conclusion was that embryos exhibiting atypical phenotypes showed a significantly lower developmental potential compared to the control group (Athayde-Wirka et al., 2014). Wong and co-workers (2010) suggested that blastocyst stage could be predicted with high sensitivity by the timing of early developmental stage: including the first cytokinesis (0-33 minutes), the time interval between the end of the first mitosis and the initiation of the second, which is the duration of two-cell stage (7.8-14.3 hours), and the time interval between the second and third mitoses (0-5.8 hours-duration of the three-cell stage). Lemmen and colleagues established that embryos resulting in successful pregnancies displayed not only a significantly higher cleavage synchrony but also a higher synchrony in nuclear appearance at the two-cell stage compared with non-implanting embryos (Lemmen et al., 2008). Using morphokinetics assessment has been possible to demonstrate associations between various cleavage stage events and the embryo's ability to reach the blastocyst stage (Wong et al., 2010; Cruz et al., 2012). Meseguer and collaborators analysed large data sets on transferred embryos generated by ICSI, and the results displayed that the timing of the cleavage to five cells was the most predictive parameters for embryo viability and implantation (Meseguer et al., 2011-b). Subse-

Table 1. Atypical features that can be identified with time-lapse monitoring incubator

Feature	Description	Study/Reference
-Pronuclei (PN) formation -Singamy	Wrong PN movement in the cytoplasm	Coticchio et al., 2018 Azzarello et al., 2012
-Appearance of two PN -Pronuclei reappearance	-Asynchronous appearance and disappearance of PN -Pronuclei fading and reappearance	Coticchio et al., 2018
-Pronuclei size	Difference in pronuclear areas before pronuclear fading	Otsuki et al., 2017
-PN fragmentation	-Formation of micronuclei	Mio et al., 2008
-PN fusion	-A pronucleus formed by the fusion of two preexisting pronuclei	Coticchio et al., 2018
- Unipolar cleavage furrow -Tripolar cleavage furrow -Pseudofurrows	-Appearance of cleavage furrow on one site of the zygote -Appearance of three cleavage furrows -Zygote presenting oolemma ruffling before cytokinesis	Wong et al., 2010 Athayde Wirka et al., 2014
-Absent cleavage -Reverse cleavage	-Arrest at zygote stage -Fusion of two cells into one blastomere	Barrie et al., 2017 Desai et al., 2014
Direct cleavage	Cleavage of zygote to three cells or one blastomere divides to three cells	AthaydeWirka et al., 2014 Barrie et al., 2017 Meseguer et al., 2011
Blastomere movement	Blastomere and cytoplasm movement before division	Ezoe et al., 2019
Multinucleation	Blastomere with more than one nucleus	Desai et al., 2014 Hashimoto et al., 2016
Internalization of cellular fragments	Fragments reabsorbed into one blastomere	Mio et al., 2008
Irregular chaotic division	Disordered cleavage behaviour with uneven cleavages and fragmentation	Athayde Wirka et al., 2014 Barrie et al., 2017 Meseguer et al., 2011
Early compaction	Formation of tight junctions between blastomeres in day 3 embryos	Iwata et al., 2014
Cell exclusion	Exclusion of one or more blastomeres from the morula formation	Coticchio et al., 2019
Spontaneous Blastocyst collapse	Collapse of blastocyst with complete disappearance of blastocoel cavity	Marcos et al., 2015 Sciorio et al., 2020-a Sciorio et al., 2020-b

quently, the same group in a retrospective multicentre study performed in ten IVF clinics compared pregnancy outcomes between time-lapse culture (n=1,390 cycles) and standard incubator (n=5,915) and they reported a relative 20% improvement in pregnancy rates in the TLM (Meseguer et al., 2012). The authors associated the elevated clinical pregnancy obtained in the TLM group to a combination of both stable culture conditions and the use of morphokinetic parameters for the embryo selection. Similar results have been confirmed by the same group in a prospective randomized con-

trolled trial two years later (Rubio et al., 2014). The introduction of more physiological culture conditions for in vitro human embryo, has driven to the routine culture and transfer of embryos at the blastocyst stage (Gardner and Schoocraft, 1999; De Vos et al., 2016). Within countries following the policy of single embryo transfer, it has been witnessed an active reduction in the numbers of embryos being transferred. Additionally, the transfer of a single blastocyst prevents the many adverse medical conditions associated with multiple pregnancies (Sullivan et al., 2012; De Vos et al.,

2016). Furthermore, the blastocyst transfer provides an increased implantation rates compared to transfers at the cleavage stage, but this outcome needed to be correlated to the possible detrimental epigenetic effects associated to extended in vitro culture (Kirkegaard et al., 2012-a). In this context, the TLM has been applied to predict blastocyst formation and implantation potential based on novel morphokinetic parameters annotated at cleavage stage (Dal Canto et al., 2012). Kirkegaard and collaborators, reported that cleavage from the two to eight cell stage appears progressively earlier in embryos that will generate a blastocyst, and it will implant. The authors suggested that top quality blastocysts could be predicted within the first two days of in vitro culture by a short duration of the first cleavage, and duration of the 3-cell stage (Kirkegaard et al., 2013). In the same way, Hashimoto and collaborators (2012) showed that better quality blastocysts presented significantly shorter times for synchrony between the 3 and 4-cell stages. Recently, Motato and colleagues (2016) assessed the morphokinetic parameters in 7,483 embryos and they identified two features linked to blastocyst formation: the time morula formation (81.28-96.0 hours after ICSI), and transition from five to 8-cell embryos ( $\leq 8.78$  hours). Finally, spontaneous blastocyst collapse during in vitro embryo development has been suggested as a novel marker of embryo viability and implantation potential. Retrospective studies have reported that blastocyst exhibiting collapse during development are less likely to implant and generate a pregnancy compared with embryos that do not (Marcos et al., 2015, Sciorio et al., 2020-a; Sciorio et al., 2020-b). It has been reported that annotation of collapse(s) events may improve the embryo assessment at blastocyst stage. A summary of the main atypical features identified with the TLM, and some recent papers published on this approach are reported in Table 1.

### CURRENT STATUS OF TIME-LAPSE TECHNOLOGY IN ART

For over 40 years, morphology has been the primary method for embryo selection during MAR treatments. However, it has limitations, such as subjectivity and missing critical developmental events. Morphological assessments offer only a snapshot of development, omitting changes between observations (Cruz et al., 2012). Additionally, embryo grading can change quickly (Wong et al., 2010; Meseguer et al., 2011). In contrast, time-lapse monitoring (TLM) allows continuous assessment of embryo morphology and dynamic changes, while providing stable culture conditions (Basile et al., 2014). Introduced to embryology labs in 2009, TLM has seen widespread adoption, though global data on its use are limited. A survey in the USA found 35 of 294 IVF labs using TLM (Dolinko et al., 2017), and a similar survey in France found 30 out of 78 clinics using it clinically (Boueilh et al., 2018). However, more comprehensive studies are needed to assess TLM's worldwide adoption.

Time-lapse monitoring and continuous embryo as-

essment

Identifying embryos with high implantation potential remains a challenge in MAR. TLM has helped define new concepts in embryology, such as key timing events in fertilization and early cell divisions (Wong et al., 2010; Meseguer et al., 2011). Coticchio et al. (2018) investigated fertilization timing, while Meseguer et al. (2012) showed that TLM improved pregnancy rates by 20%. Morphokinetic parameters, such as early cleavage and blastocyst formation timing, have been linked to embryo viability (Wong et al., 2010; Kirkegaard et al., 2013). Studies have also shown that embryos with atypical developmental patterns, such as chaotic cleavage or delayed pronuclei fading, have lower implantation potential (Athayde-Wirka et al., 2014). Finally, blastocyst collapse during in vitro development has been identified as a potential marker of reduced viability (Marcos et al., 2015; Sciorio et al., 2020).

### POTENTIAL CORRELATION BETWEEN TLM AND EMBRYOS ANEUPLOIDY

Aneuploidy is the occurrence of a wrong number of chromosomes in a cell, for example, 45 or 47 chromosomes instead of the normal 46. Aneuploidy is an important concern in in vitro human embryos obtained from MAR treatments: the transfer of aneuploid embryos may result in implantation failure, miscarriages or birth of an offspring with a range of potential abnormalities (Sciorio and Dattilo, 2020). The conventional procedure to investigate aneuploidy in human embryos is termed preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), previously called preimplantation genetic screening (PGS), which consists in an IVF cycle where embryos are biopsied and screened for chromosomal abnormalities prior to replacement into the uterus. The procedure was first introduced by Handyside (Handyside et al., 1990). However, PGT-A is an expensive technology, is not allowed in some countries, and there remains some debate regarding its cost-effectiveness, the invasiveness of the procedure and the clinical efficiency (Sermon et al., 2016; Sciorio and Dattilo, 2020). It has been hypothesized that TLM could be used to identify embryo aneuploidy, thus providing a cheaper, faster and less invasive evaluation approach. Therefore, several studies have correlated the morphokinetic parameters using the TLM with probability of selecting chromosomally normal embryos. It was supposed that cell division length has to be within an optimum range in order to overcome all the cellular processes preceding cytokinesis (Montag, 2013; Swain, 2013; Davies et al., 2012, Chawla et al., 2015; Campbell et al., 2013-a; Campbell et al., 2013-b). Davies and co-workers (2012) found that aneuploidy embryos showed delays on the first two cleavages as well as prolonged transitions between 2 and the 4-cell stage. The author also noted that irregular divisions and an asynchronous PN disappearance were higher in abnormal embryos compared to the normal group. Chavez and colleagues (2012) investigated the relationship between genetic status and mor-

phokinetic parameters, and demonstrated that euploid embryos have definite timing at the first cell divisions up to the 4-cell stage. Chawla and associates (2015) assessed several morphokinetic features including timings of the extrusion of second polar body, pronuclei appearance and fading, time of first division, second and third cleavages duration in 460 embryos in order to discriminate abnormal embryos. The results showed that morphokinetic parameters differed significantly for euploid and aneuploidy embryos (Chawla et al., 2015). Campbell and collaborators using the TLM tried to develop a model to identify embryos aneuploidies. They found as relevant features to embryo euploidy the time of early blastulation and the timing of full blastocyst formation (Campbell et al., 2013-a; Campbell et al., 2013-b). Basile and colleagues investigated the differences in the time of cleavage between chromosomally normal and abnormal embryos in order to identify chromosomally normal embryos. The authors showed that normal and abnormal embryos have different kinetic behaviour, and based on that, they proposed an algorithm as a non-invasive tool to increase the likelihood of selecting genetically normal embryos (Basile et al., 2014). A comprehensive review on the value of TLM as a tool to identify and select euploid embryos has been recently published by Reignier and co-workers. They concluded that despite several studies showed significant differences in morphokinetic parameters between euploid and aneuploid embryos, none of them found adequate evidence to recommend the clinical use of TLM in identifying embryo aneuploidies. Consequently, selection of embryos using time-lapse technology should not be considered as a replacement for PGT-A (Reignier et al., 2018).

### DIFFERENT TLM SYSTEMS

At present, there are several commercially available time-lapse systems. During the selection process of a TLM model, the clinic should take in consideration some practical aspects, including size and space of each system, the cost and the laboratory workload. Generally, all systems necessitate the use of a digital inverted microscope with a camera to collect embryo images at specific times. Some models contain incubator equipped with a built-in camera, while other systems comprise a camera that is placed in a traditional large-box incubator (Kirkegaard et al., 2012-a; Campbell and Fishel, 2015; Chen et al., 2013). Although, all TLM systems currently available use an oil overlay on culture microdrops, there are differences in the way the embryos are cultured, and all systems needed a specific culture dish, supplied by the manufacturer. Some models provide an individual culture set-up, in which the dish has a designed number of well, each holding one embryo (Campbell and Fishel, 2015; Chen et al., 2013; Racowsky et al., 2015). However, some of the culture dishes permit the sharing of culture media between compartments, and are designed for group culture, allowing exchange of soluble components. This may represent an important concern when deciding which specific model to purchase. However,

each systems use a different light source and differs in the way the embryos are brought into the field of view, some without movement of the embryos versus other in which there is a constant movement of the culture dish. Few systems use bright field technology allowing the assessment of both kinetic parameters and embryo morphology. Other models apply the dark field technology supporting the determination of kinetic parameters, but gives limited information on the morphological features. However, other aspects influencing a decision might include the nature of the computer software used for visualisation and analysis, and the options for annotation, which may be manual or automated.

### POTENTIAL BENEFIT OF TLM AND ITS IMPACT ON EMBRYO CULTURE

Human embryo culture is associated with numerous physical and chemical stressors (Wale and Gardner, 2016), which might create a hostile environment for the pre-implantation developing embryo. Embryo culture using TLM allows culture in a stable environment, avoiding the exposure of the embryo to the un-physiologic conditions such as pH and temperature changes, or altered gases concentrations (CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub>). The culture media used represents an important factor for the embryo culture. Over the past few decades, we have noticed several improvements in culture systems, mainly linked to media compositions. Two approaches have been suggested: the “sequential and single-step”. The first is proposed to assure the physiologic condition of the human embryo in a way that is similar to the in vivo environment, as it would move from the oviduct to the uterus (Barnes et al., 1995). In contrast, the single step media, it has been based on the concept that it is of benefit to supply all metabolic nutrients required, and the embryo will use them according to its demand (Summers et al., 1995). Several studies have been performed in conventional incubators with the aim to establish which system is superior to the other, but the results remain inconclusive (Werner et al., 2016; Sfontouris et al., 2016). There emerges the concern of whether the use of TLM might find little parameters variations between sequential and single-step media. One of the first study to analysing the dynamics of early development between embryos cultured in single and sequential media using TLM was published by Ciray and associated. A randomized study was performed on 446 oocytes, which were divided between single and sequential media produced by the same manufacturer and cultured in the same time-lapse incubator. The result found that in single-step media, fading of PN and cleavage up to five-cell stage took place significantly earlier compared to embryos culture in sequential medium. In implanted embryos, t<sub>2</sub> and t<sub>4</sub> were significantly shorter with a single-step media. However, the clinical outcome rates did not differ between the two groups (Ciray et al., 2012). Similar founding was reported by Kazdar and collaborators (2017). On the other hand, other studies were not able to find any morphokinetic differences

between the two approaches (Basile et al., 2013; Sfountouris et al., 2017). Therefore, current data have been unable to show a clear superiority of either single-step nor sequential media in terms of clinical pregnancies adopting either with standard incubations or TLM. As mentioned before the use of TLM prevents the embryo exposure to the environmental conditions and thereby emulating the *in vivo* conditions. It is well reported that steady gases concentration (CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub>) is extremely important for embryo development and viability (Sciorio and Smith, 2019). It has been established that oxygen concentration of the mammalian female reproductive tract is between 2% and 8% (Fischer and Bavister, 1993). Exposure of embryos to atmospheric oxygen concentration is correlated with an increased production of reactive oxygen species, which might modify embryo metabolism and gene expression (Sciorio and Smith, 2019; Fischer and Bavister, 1993; Rinaudo et al., 2006; Wale and Gardner, 2012). There is plenty amount of evidence suggesting that embryo culture in 5% rather than ambient oxygen leads to improved pregnancy outcomes (Meintjes et al., 2009; Bentekoe et al., 2012). A recent prospective randomized multicentre study performed on 1,563 oocytes, confirmed that inclusion of antioxidants to the culture media increases significantly embryo viability, implantation and ongoing pregnancy rates, possibly through the reduction of oxidative stress (Gardner et al., 2020). The advantage of lower oxygen tension level is included in the use of TLM.

#### FUTURE RESEARCH: EVOLUTION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE (AI) AND TLM

Although TLM has been proposed since the 1929 (Lewis and Gregory, 1929), the technology became commercially available about a decade ago, therefore in comparison with other technical advancements made in cell biology, time-lapse might be considered in its childhood, and as such, the technology applied could be further improved. Looking to the future, it will be expected that some developments correlated to the image collection are likely to come. Development of fluorescence and confocal microscopy associate to the time-lapse allowing the morphokinetic observation of organelles and chromosomes has been already proposed (Holubcova et al., 2015; Patel et al., 2015), as well as fluorescence live-cell imaging of human embryos (Hashimoto et al., 2016). Furthermore, one concern of TLM is the difficulty to assess and interpret the huge amount of data collected, which offer the opportunity for the evolution of artificial intelligence (AI) and the use of higher-powered computer to analyse the considerable number of images, in order to identify a specific parameter that might correlate to embryo viability and pregnancy outcomes. In that context, software programs are being used as automatic alternatives in order to standardize time-lapse annotations (Yeung et al.,

2018). Unlike in other medical fields, ART has not yet explored the advantages of AI for automated embryo evaluation and selection. It has been hypothesized that an AI approach trained through an exposure on thousands of embryo images and videos would later permit to identify and predict embryo quality without mediation. This might be beneficial to reduce human error and standardize the annotation, and will allow embryologists to be concentrated in different tasks. A study has been performed by Khosravi and colleagues, which used AI and TLM, and by analysing clinical data for 2,182 embryos and about 50,000 images, developed a model that was able to predict blastocyst quality with an AUC of >0.98 (Khosravi et al., 2019). In another recent retrospective trial, deep learning approach has been used to automatically annotate 10,638 embryos videos from eight different IVF units across four countries. The results showed that deep learning model was able to predict foetal heartbeat pregnancy from time-lapse videos with an AUC of 0.93 (Tran et al., 2019). These are retrospective studies, and further trial including prospective randomized controlled trials, are required to evaluate the clinical significance of AI in IVF, however, these trials demonstrated that the deep learning model and AI have a high level of predictability of embryo viability and implantation (Khosravi et al., 2019; Tran et al., 2019). Of course, before the AI approach would be clinically used, it will be required passing a vigorous clinical validation process.

#### CONCLUSIVE REMARKS

Currently, despite extensive advancement achieved in MAR worldwide, most IVF units still perform embryo selection based on standard morphological evaluation, which has several limitations. Novel objective criteria should be included in the selection process of embryos to be transferred in IVF cycles. In that context, the introduction of TLM provides new morphokinetic features during *in vitro* culture, allowing embryologists to get new insights into key stages of embryo development, and therefore improve the selection process. Detection of atypical embryo phenotypes has proven to be essential for the process of deselecting embryos with a poor prognosis for transfer, which might result to a negative pregnancy. Based on current technology, continuous TLM might bring a safe and steady embryo culture environment, which has allowed embryologists to identify unknown or undetectable aspects of development, including direct cleavage into three cells, which negatively affect clinical pregnancy. Presumably, in the next decade with the further advancement of AI, the TLM will develop into an establish method for embryo selection, linked to a non-invasive analytical approaches. At that stage, TLM will probably become essential for embryologists and might be routinely applied for human embryo culture in MAR treatments.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ТАЙМ-ЛАПС В ЛЕЧЕНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ)

**Ромуальдо Шиорио**

Отделение медицины фертильности и гинекологической эндокринологии, Департамент «Женщина, Мать, Ребёнок», Лозаннская университетская больница

**Абстракт**

При культивировании человеческих эмбрионов *in vitro* обычно проводится морфологический анализ с использованием микроскопа для выбора эмбриона с наибольшим потенциалом к имплантации с целью достижения успешной беременности и рождения здорового ребенка. Морфологическая оценка может включать количество и размер blastomeres, фрагментацию, многоядерность, степень расширения blastocyst, а также внешний вид внутренней клеточной массы и трофобластической оболочки. Однако стандартная микроскопическая оценка требует удаления эмбрионов из инкубатора, что подвергает их неестественным условиям, таким как измене-

ния pH, температуры и уровня кислорода. Кроме того, морфологическая оценка может отличаться из-за субъективности различных наблюдателей. В последнее время непрерывная культура эмбрионов с использованием мониторинга в режиме тайм-лапс (TLM) позволила эмбриологам анализировать динамические и морфокинетические события развития эмбрионов. Это позволяет эмбриологу тщательно изучать полную последовательность развития эмбриона, начиная с оплодотворения и до формирования blastocyst. TLM обеспечивает непрерывные условия культивирования, сокращая необходимость извлечения эмбрионов из инкубатора. Система мониторинга обычно состоит из стандартного инкубатора с интегрированным микроскопом и цифровой камерой, способной собирать изображения через регулярные промежутки времени и затем преобразовывать их в видео. Эти данные можно аннотировать и анализировать с использованием встроенного программного обеспечения, что помогает эмбриологам в процессе выбора эмбрионов для переноса. Основная цель этой статьи — обсудить потенциальные преимущества и применение технологии тайм-лапс в эмбриологической лаборатории.

ՏԱՅՄ-ԼԱՓՍ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՅԻ ԿՈՒՆՈՒՄՐԱԿՆԻ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ՕԺԱՆԴԱԿ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՆԵՐԻ (ART) ԲՈՒԺԺԱՆ ԱՆՁ

**Ռոմուալդո Շիորիո**

Պտղաբերության բժշկության և գինեկոլոգիական էնդոկրինոլոգիայի բաժանմունք, Կանանց, մայրերի և երեխաների դեպարտամենտ, Լոզանի համալսարանական հիվանդանոց

**Ամփոփագիր**

Մարդու *in vitro* բջջային մշակման ընթացքում սովորաբար իրականացվում է միկրոսկոպային մորֆոլոգիական վերլուծություն ընտրելու համար այն սաղմը, որն ունի ամենաբարձր ներսահմանման պոտենցիալը՝ հուսալով ստանալ հաջողակ հղիություն և առողջ ծնունդ: Մորֆոլոգիական գնահատումը կարող է ներառել բլաստոմերների քանակը և չափը, ֆրագմենտացիան, բազմաբջիջությունը, բլաստոցիստի ընդլայնումը, ներքին բջջային զանգվածի և տրոֆոբլաստի տեսքը: Սակայն ստանդարտ միկրոսկոպային գնահատումն ենթադրում է սաղմերը հեռացնել ինկուբատորից, ինչը ենթարկում է նրանց ոչ ֆիզիոլոգիական պայմանների՝ փոփոխված pH, ջերմաստիճանի և

թթվածնի մակարդակի: Բացի այդ, մորֆոլոգիական գնահատումը կարող է ներառել դիտորդների միջև մեծ փոփոխականություն: Վերջերս շարունակական սաղմային մշակումը տայմ-լափս մոնիտորինգի (TLM) օգտագործմամբ հնարավորություն է տվել էմբրիոլոգներին վերլուծել սաղմի զարգացման դինամիկ և մորֆոլոգիաների իրադարձությունները՝ հիման վրա մանրակրկիտ ուսումնասիրելով սաղմի էվոլյուցիայի ամբողջական հաջորդականությունը՝ սկսած բեղմնավորումից մինչև բլաստոցիստի ձևավորումը: Հետևաբար, TLM-ը ապահովում է անխափան մշակման պայմաններ՝ նվազեցնելով սաղմերը ինկուբատորից հանելու անհրաժեշտությունը: Մոնիտորինգի համակարգը սովորաբար բաղկացած է ստանդարտ ինկուբատորից՝ ինտեգրված միկրոսկոպով, որը միացված է թվային տեսախցիկի, որը պարբերաբար հավաքում է պատկերներ և այնուհետև դրանք վերամշակում է վիդեոյի: Այս տվյալները կարող են նշվել և վերլուծվել ներկառուցված ծրագրաշարի միջոցով, ինչը օգնում է էմբրիոլոգներին ընտրելու սաղմերը փոխանցման համար: Այս հոդվածի հիմնական նպատակն է քննարկել TLM-ի հնարավոր առավելություններն ու կիրառումները էմբրիոլոգիայի լաբորատորիայում:

**References**

1. -Aguilar J, Motato Y, Escriba MJ, Ojeda M, Munoz E, Meseguer M (2014) The human first cell cycle: impact on implantation. *Reprod Biomed Online* 28: 475-484.
2. -Aparicio-Ruiz B, Basile N, Perez AS, Bronet F, Remohi J, Meseguer M (2016) Automatic time-lapse instrument is superior to singlepoint morphology observation for selecting viable embryos: retrospective study in oocyte donation. *Fertil Steril*: Nov; 106(6): 1379-1385.e10.
3. -Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Marjoribanks J, Farquhar C (2019) Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May; 2018(5): CD011320. Published online 2018 May 25.
4. -Athayde Wirka K, Chen AA, Conaghan J, Ivani K, Gvakharina M, Behr B, Suraj V, Tan L, Shen S (2014) Atypical embryo phenotypes identified by time-lapse microscopy: high prevalence and association with embryo development. *Fertil Steril* 101: 1637-1648.e1631-e1635.
5. -Azzarello A, Hoest T, Mikkelsen AL (2012). The impact of pronuclei morphology and dynamicity on live birth outcome after time-lapse culture. *Hum Reprod* 27: 2649-2657.
6. -Barnes FL, Crombie A, Gardner DK, Kausche A, Lacham-Kaplan O, Suikkari AM, Tiglias J, Wood C, Trounson AO (1995) Blastocyst development and birth after in-vitro maturation of human primary oocytes, intracytoplasmic sperm injection and assisted hatching. *Hum Reprod* 10: 3243-3247.
7. -Barrie A, Homburg R, McDowell G, Brown J, Kingsland C, Troup S (2017) Examining the efficacy of six published time-lapse imaging embryo selection algorithms to predict implantation to demonstrate the need for the development of specific, in-house morphokinetic selection algorithms. *Fertil Steril* 107:613-621.
8. -Basile N, Nogales MC, Bronet F, Florensa M, Riqueiros M, Rodrigo L, Garcia-Velasco J, Meseguer M (2014). Increasing the probability of selecting chromosomally normal embryos by time-lapse morphokinetics analysis. *Fertil Steril*

- 101: 699-704.
9. -Basile N, Morbeck D, Garcia-Velasco J, Bronet F, Meseguer M (2013) Type of culture media does not affect embryo kinetics: a time-lapse analysis of sibling oocytes. *Hum Reprod* 28: 634-641.
  10. -Bontekoe S, Mantikou E, van Wely M, Seshadri S, Repping S, Mastenbroek S (2012) Low oxygen concentrations for embryo culture in assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev* Jul 11;(7): CD008950. doi: 10.1002/14651858.CD008950.pub2.
  11. -Boueilh T, Reignier A, Barriere P, Freour T (2018) Time-lapse imaging systems in IVF laboratories: a French national survey. *J Assist Reprod Genet* 35: 2181-2186.
  12. -Braude P (2013). Selecting the 'best' embryos: prospects for improvement. *Reprod Biomed Online* 27: 644-653.
  13. -Campbell A, Fishel S, Bowman N, Duffy S, Sedler M, Hickman CF (2013a) Modelling a risk classification of aneuploidy in human embryos using non-invasive morphokinetics. *Reprod Biomed Online* 26: 477-485.
  14. -Campbell A, Fishel S, Bowman N, Duffy S, Sedler M, Thornton S (2013b) Retrospective analysis of outcomes after IVF using an aneuploidy risk model derived from time-lapse imaging without PGS. *Reprod Biomed Online* 27:140-146.
  15. -Campbell A, Fishel S (2015) Atlas of Time Lapse Embryology. Published January 21, 2015 by CRC Press.
  16. -Chavez SL, Loewke KE, Han J, Moussavi F, Colls P, Munne S, Behr B, Reijo Pera RA (2012) Dynamic blastomere behaviour reflects human embryo ploidy by the four-cell stage. *Nat Commun* 3: 1251.
  17. -Chawla M, Fakih M, Shunnar A, Bayram A, Hellani A, Perumal V, et al (2015) Morphokinetic analysis of cleavage stage embryos and its relationship to aneuploidy in a retrospective time-lapse imaging study. *J Assist Reprod Genet* 32: 69-75.
  18. -Chen AA, Tan L, Suraj V, Pera RR, Shen S (2013) Biomarkers identified with time-lapse imaging: discovery, validation, and practical application. *Fertil Steril* 99: 1035-1043.
  19. -Ciray HN, Aksoy T, Goktas C, Ozturk B, Bahceci M (2012) Time-lapse evaluation of human embryo development in single versus sequential culture media—a sibling oocyte study. *J Assist Reprod Genet* 29: 891-900.
  20. -Coticchio G, Mignini Renzini M, Novara PV, Lain M, De Ponti E, Turchi D, Fadini R, Dal Canto M (2018) Focused time-lapse analysis reveals novel aspects of human fertilization and suggests new parameters of embryo viability. *Hum Reprod* 2018; 33:23-31.
  21. -Coticchio G, Lagalla C, Sturmey R, Pennetta F, Borini A (2019) The enigmatic morula: mechanisms of development, cell fate determination, self-correction and implications for ART. *Hum Reprod Update* 25: 422-438.
  22. -Cruz M, Garrido N, Herrero J, Perez-Cano I, Munoz M, Meseguer M (2012) Timing of cell division in human cleavage-stage embryos is linked with blastocyst formation and quality. *Reprod Biomed Online* 25: 371-381.
  23. -Dal Canto M, Coticchio G, Mignini Renzini M, De Ponti E, Novara PV, Brambillasca F, Comi R, Fadini R (2012) Cleavage kinetics analysis of human embryos predicts development to blastocyst and implantation. *Reprod Biomed Online* 25: 474-480.
  24. -Davies S, Christopikou D, Tsova E, Karagianni A, Handyside AH, Mastrominas M (2012) Delayed cleavage division and a prolonged transition between 2- and 4-cell stages in embryos identified as aneuploidy at the 8-cell stage by array-CGH. *Hum Reprod* 27: ii84-ii86.
  25. -De Geyter C, Calhaz-Jorge C., Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeenk J, Vidakovic S, Goossens V (2018). European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF- monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* Sep 1; 33 (9):1586-1601.
  26. -De los Santos MJ, Apter S, Coticchio G, Debrock S, Lundin K, Plancha CE, Prados F, Rienzi L, Verheyen G. Woodward B et al (2016) Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod* 31: 685-686.
  27. -Desai N, Ploskonka S, Goodman LR, Austin C, Goldberg J, Falcone T (2014) Analysis of embryo morphokinetics, multinucleation and cleavage anomalies using continuous time-lapse monitoring in blastocyst transfer cycles. *Reprod Biol Endocrinol* Jun 20; 12: 54.
  28. -De Vos A, Van Landuyt L, Santos-Ribeiro S, Camus M, Van de Velde H, Tournaye H, Verheyen G (2016). Cumulative live birth rates after fresh and vitrified cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in the first treatment cycle. *Hum Reprod*: Nov; 31(11):2442-2449. Epub 2016 Sep 12.
  29. -Dolinko AV, Farland LV, Kaser DJ, Missmer SA, Racowsky C (2017) National survey on use of time-lapse imaging systems in IVF laboratories. *J Assist Reprod Genet* 34:1167-1172.
  30. -Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, Fehilly CB, Purdy JM, Slater JM, Steptoe PC, Webster JM (1984) Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1: 3-23.
  31. -Ezoe K, Ohata K, Morita H, Ueno S, Miki T, Okimura T, Uchiyama K, Yabuuchi A, Kobayashi T, Montag M et al (2019) Prolonged blastomere movement induced by the delay of pronuclear fading and first cell division adversely affects pregnancy outcomes after fresh embryo transfer on day 2: a time-lapse study. *Reprod Biomed Online* 38:659-668.
  32. -Fischer B, Bavister BD (1993) Oxygen tension in the oviduct and uterus of rhesus monkeys, hamsters and rabbits. *J Reprod Fertil* 99: 673-679.
  33. -Fréour T, Dessolle L, Lammers J, Lattes S, Barrière P (2013) Comparison of embryo morphokinetics after in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection in smoking and nonsmoking women. *Fertil Steril* 99:1944-1950.
  34. -Gardner DK, Kuramoto T, Tanaka M, Mizumoto S, Montag M, Yoshida A (2020) Prospective randomized multicentre comparison on sibling oocytes comparing G-Series media system with antioxidants versus standard G-Series media system. *Reprod Biomed Online* Feb 5.
  35. -Gardner DK, Schoolcraft WB (1999) Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol* Jun 11(3):307-11 Review.
  36. -Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM (1990) Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* Apr 19;344 (6268):768-770.
  37. -Hashimoto S, Kato N, Saeki K, Morimoto Y (2012) Selection of high-potential embryos by culture in poly(dimethylsiloxane) microwells and time-lapse imaging. *Fertil Steril* 97: 332-337.
  38. -Hashimoto S, Nakano T, Yamagata K, Inoue M, Morimoto Y, Nakaoka Y (2016) Multinucleation per se is not always sufficient as a marker of abnormality to decide against transferring human embryos. *Fertil Steril* 106: 133-139.

- e136.
39. -Holubcova Z, Blayney M, Elder K, Schuh M (2015) Human oocytes. Errorprone chromosome-mediated spindle assembly favors chromosome segregation defects in human oocytes. *Science* 348: 1143-1147.
  40. -Human Fertilisation & Embryology Authority. Fertility Treatment 2014-2016: Trends and Figures. 2018. <https://www.hfea.gov.uk/media/2563/hfea-fertility-trends-and-figures-2017-v2.pdf> (Accessed March 1st 2018).
  41. -Kazdar N, Brugnion F, Bouche C, Jouve G, Veau S, Drapier H, Rousseau C, Pimentel C, Viard P, Belaud-Rotureau MA et al (2017) Comparison of human embryomorphokinetic parameters in sequential or global culture media. *Ann Biol Clin* 75: 403-410.
  42. -Khosravi P, Kazemi E, Zhan Q, Malmsten JE, Toschi M, Zsimopoulos P, Sigaras A, Lavery S, Cooper LAD, Hickman C et al (2019) Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. *NPJ Digit Med* 2: 21. Published online 2019 Apr 4; 2: 21.
  43. -Kirkegaard K, Agerholm IE, Ingerslev HJ (2012a) Time-lapse monitoring as a tool for clinical embryo assessment. *Hum Reprod* 27: 1277-1285.
  44. -Kirkegaard K, Kesmodel US, Hindkjaer JJ, Ingerslev HJ (2013) Time-lapse parameters as predictors of blastocyst development and pregnancy outcome in embryos from good prognosis patients: a prospective cohort study. *Hum Reprod* Oct; 28 (10): 2643-51.
  45. -Iwata K, Yumoto K, Sugishima M, Mizoguchi C, Kai Y, Iba Y, Mio Y (2014) Analysis of compaction initiation in human embryos by using timelapse cinematography. *J Assist Reprod Genet* 31: 421-426.
  46. -Lemmen JG, Agerholm I, Ziebe S (2008). Kinetic markers of human embryo quality using time-lapse recordings of IVF/ICSI-fertilized oocytes. *Reprod Biomed Online* 17:385-391.
  47. -Lewis WH, Gregory PW (1929). Cinematographs of living developing rabbit-eggs. *Science* Feb 22;69(1782):226-9.
  48. -Marcos J, Perez-Albala S, Mifsud A, Molla M, Landeras J, Meseguer M (2015) Collapse of blastocysts is strongly related to lower implantation success: a time-lapse study. *Hum Reprod* 30: 2501-2508.
  49. -Meintjes M, Chantilis SJ, Douglas JD, Rodriguez AJ, Guerami AR, Bookout DM, Barnett BD, Madden JD (2009) A controlled randomized trial evaluating the effect of lowered incubator oxygen tension on live births in a predominantly blastocyst transfer program. *Hum Reprod* 24: 300-307.
  50. -Meseguer M, Rubio I, Cruz M, Basile N, Marcos J, Requena A (2012) Embryo incubation and selection in a time-lapse monitoring system improves pregnancy outcome compared with a standard incubator: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 98:1481-1489.e1410.
  51. -Meseguer M, Herrero J, Tejera A, Hilligsoe KM, Ramsing NB, Remohi J (2011-b) The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Hum Reprod* Oct; 26(10): 2658-71. Epub 2011 Aug 9.
  52. -Montag M (2013) Morphokinetics and embryo aneuploidy: has time come or not yet? *Reprod Biomed Online* 26: 528-530.
  53. -Motato Y, de Los Santos MJ, Escriba MJ, Ruiz BA, Remohi J, Meseguer M (2016) Morphokinetic analysis and embryonic prediction for blastocyst formation through an integrated time-lapse system. *Fertil Steril* 105:376-384.e9.
  54. -Munoz M, Cruz M, Humaidan P, Garrido N, Pe'rez-Cano I, Meseguer M (2013) The type of GnRH analogue used during controlled ovarian stimulation influences early embryonic developmental kinetics: a time-lapse study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 168:167-172.
  55. -Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, Gardner DK, Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Rosenwaks Z, Cobo A, Swain JE, Schoolcraft WB, Frydman R et al (2018). Forty years of IVF. *Fertil Steril*; Jul 15; 110 (2):185-324.e5.
  56. -Otsuki J, Iwasaki T, Tsuji Y, Katada Y, Sato H, Tsutsumi Y, Hatano K, Furuhashi K, Matsumoto Y, Koheguchi S et al (2017) Potential of zygotes to produce live births can be identified by the size of the male and female pronuclei just before their membranes break down. *Reprod Med Biol* 16: 200-205.
  57. -Patel J, Tan SL, Hartshorne GM, McAinsh AD (2015) Unique geometry of sister kinetochores in human oocytes during meiosis I may explain maternal age-associated increases in chromosomal abnormalities. *Biol Open* 5:178-184.
  58. -Payne D, Flaherty SP, Barry MF, Matthews CD (1997) Preliminary observations on polar body extrusion and pronuclear formation in human oocytes using time-lapse video cinematography. *Hum Reprod* 12:532-541.
  59. -Racowsky C, Kovacs P, Martins WP (2015) A critical appraisal of time-lapse imaging for embryo selection: where are we and where do we need to go? *J Assist Reprod Genet* Jul;32(7):1025-30.
  60. -Reignier A, Lammers J, Barriere P, Freour T (2018) Can time-lapse parameters predict embryo ploidy? A systematic review. *Reprod Biomed Online* 36: 380-387.
  61. -Rinaudo PF, Giritharan G, Talbi S, Dobson AT, Schultz RM (2006) Effects of oxygen tension on gene expression in preimplantation mouse embryos. *Fertil Steril* 86: 1252-1265. e1251-1236.
  62. -Rubio I, Galan A, Larreategui Z, Ayerdi F, Bellver J, Herrero J, Meseguer M (2014) Clinical validation of embryo culture and selection by morphokinetic analysis: a randomized, controlled trial of the EmbryoScope. *Fertil Steril* 102: 1287-1294.
  63. -Rubio I, Kuhlmann R, Agerholm I, Kirk J, Herrero J, Escriba MJ, Bellver J, Meseguer M (2012) Limited implantation success of direct-cleaved human zygotes: a time-lapse study. *Fertil Steril* 98: 1458-1463.
  64. -Sciorio R, Herrero Saura R, Thong KJ, Esbert Algam M, Pickering SJ, Meseguer M (2020-a). Blastocyst collapse as an embryo marker of low implantation potential: a time-lapse multicentre study. *Zygote* Jan 13:1-9.
  65. -Sciorio R, Thong KJ, Pickering SJ (2020-b) Spontaneous blastocyst collapse as an embryo marker of low pregnancy outcome: A Time-Lapse study. *JBRA Assist Reprod* Jan 30;24(1):34-40.
  66. -Sciorio R, Dattilo M (2020) PGT-A preimplantation genetic testing for aneuploidies and embryo selection in routine ART cycles: Time to step back? *Clinical Genetic Mar* 6. doi: 10.1111/cge.13732.
  67. -Sciorio R, Smith GD (2019) Embryo culture at a reduced oxygen concentration of 5%: a mini review. *Zygote* Dec;27(6):355-361. Epub 2019 Sep 23.
  68. -Sermon K, Capalbo A, Cohen J, Coonen E, De Rycke M, De Vos A, Delhanty J, Fiorentino F, Gleicher N, Griesinger G et al (2016) The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists. *Mol Hum Reprod* 22: 845-857.
  69. -Sfontouris IA, Martins WP, Nastri CO, Viana IG, Navarro PA, Raine-Fenning N, van der Poel S, Rienzi L, Racowsky C (2016) Blastocyst culture using single versus sequential media in clinical IVF: a systematic review and meta-analysis.



- sis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet* 33: 1261-1272.
70. -Sfontouris I A, Kolibianakis ME, Lainas GT, Venetis CA, Petsas GK, Tarlatzis BC, Lainas TG (2017) Blastocyst utilization rates after continuous culture in two commercial single-step media: a prospective randomized study with sibling oocytes *J Assist Reprod Genet*. 2017 Oct; 34(10): 1377-1383. Published online 2017 Jul 17.
71. -Stephoe PC, Edwards RG (1978) Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 2:366.
72. -Sullivan EA, Wang YA, Hayward I, Chambers GM, Illingworth P, McBain J, Norman RJ (2012) Single embryo transfer reduces the risk of perinatal mortality, a population study. *Hum Reprod* 27: 3609-3615.
73. -Summers MC, Bhatnagar PR, Lawitts JA, Biggers JD (1995) Fertilization in vitro of mouse ova from inbred and outbred strains: complete preimplantation embryo development in glucose-supplemented KSOM. *Biol Reprod* 53: 431-437.
74. -Sundvall L, Ingerslev HJ, Breth Knudsen U, Kirkegaard K (2013) Inter-, intra-observer variability of time-lapse annotations. *Hum Reprod* 2013; 28:3215-3221.
75. -Swain JE (2013) Could time-lapse embryo imaging reduce the need for biopsy and PGS? *J Assist Reprod Genet* 30: 1081-1090.
76. -Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, Buck LGM (2013) Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril* 99:1324-1331.
78. -Tran D, Cooke S, Illingworth PJ, Gardner DK (2019) Deep learning as a predictive tool for fetal heart pregnancy following time-lapse incubation and blastocyst transfer. *Hum Reprod* 34: 1011-1018.
79. -Wale PL, Gardner DK (2016) The effects of chemical and physical factors on mammalian embryo culture and their importance for the practice of assisted human reproduction. *Hum Reprod Update* 22:2-22.
80. -Wale PL, Gardner DK (2012) Oxygen regulates amino acid turnover and carbohydrate uptake during the preimplantation period of mouse embryo development. *Biol Reprod* 87:21-28.
81. -Werner MD, Hong KH, Franasiak JM, Forman EJ, Reda CV, Molinaro TA, Upham KM, Scott RT Jr (2016). Sequential versus Monophasic Media Impact Trial (SuMMIT): a paired randomized controlled trial comparing a sequential media system to a monophasic medium. *Fertil Steril* 105: 1215-1221.
82. -Wong CC, Loewke KE, Bossert NL, Behr B, De Jonge CJ, Baer TM, Reijo Pera RA (2010). Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage. *Nat Biotechnol* 28:1115-1121.
83. -Yeung S, Downing NL, Fei-Fei L, Milstein A (2018) Bed-side Computer Vision — Moving Artificial Intelligence from Driver Assistance to Patient Safety. *N Engl J Med* 378:1271-1273.
84. -Zhao Y, Brezina P, Hsu CC, Garcia J, Brinsden PR, Wallach E (2011). In vitro fertilization: four decades of reflections and promises. *Biochim Biophys Acta* 1810: 843-852.
85. -Zhang JQ, Li XL, Peng Y, Guo X, Heng BC, Tong GQ (2010). Reduction in exposure of human embryos outside the incubator enhances embryo quality and blastulation rate. *Reproductive Biomedicine Online*, 20, 510-515.

# ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БЕСПЛОДИЕМ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

Киракосян Е.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

Для корреспонденции:

e-mail: evgeniya.kirakosyan@gmail.com

## Абстракт

Проведено обсервационное, аналитическое, когортное, ретроспективно-проспективное исследование по изучению клинических характеристик и эмбриологических показателей программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием неясного генеза (93 женщины, 108 программ экстракорпорального оплодотворения) в сравнении с пациентками, имеющими трубно-перитонеальный фактор бесплодия (45 пациенток, 49 программ экстракорпорального оплодотворения). Описан “клинический портрет” женщины с бесплодием неясного генеза и выделены его особенности при сравнении с пациентками, имеющими трубно-перитонеальный фактор бесплодия. В качестве конечной точки рассматривалась частота бластуляции в программах экстракорпорального оплодотворения, которая оказалась статистически значимо ниже в группе бесплодия неясного генеза, что является признаком нарушения раннего эмбриогенеза и, следовательно, показанием для более раннего проведения экстракорпорального оплодотворения с целью достижения беременности. При этом супружеским парам с бесплодием неясного генеза нецелесообразно проводить расширенное диагностическое обследование, эмпирическое лечение, оплодотворение методом инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита, преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии. Также представлены результаты пилотного исследования – полноэкзомного секвенирования наиболее типичных супружеских пар с бесплодием неясного генеза.

**Ключевые слова:** бесплодие неясного генеза, необъяснимое бесплодие, идиопатическое бесплодие, арест раннего эмбриогенеза, экстракорпоральное оплодотворение, полноэкзомное секвенирование

Убтлцшжцџг/Получено/Received 30.05.2024

Ўршлшлшлцџг/Рецензировано/Accepted 21.06.2024

Щшжцџг/Опубликовано/Published 15.10.2024

## Введение

Бесплодие неясного генеза (БНГ) устанавливается у пар, при стандартном обследовании которых причина бесплодия не выявляется: менструальный цикл регулярный, овуляторный, маточные трубы проходимы, эндометрий без патологических изменений, показатели спермы в норме, при проведении лапароскопии и гистероскопии патология не обнаруживается – все это позволяет отнести БНГ к так называемым диагнозам исключения [1-3]. Необъяснимое бесплодие, идиопатическое бесплодие – синонимы БНГ [4-6].

По данным зарубежной и отечественной литературы, проводимые в мире исследования, посвященные изучению БНГ, немногочисленны и обладают невысоким уровнем доказательности. Международным консенсусом были определены 10 приоритетных

направлений будущих исследований в отношении бесплодия, в их числе – БНГ [7]. Всеобщий интерес специалистов к проблеме БНГ объясняется отсутствием у этого понятия точного определения, отражающего его этиологию и патогенез, и, соответственно, достоверной информации о тактике ведения пациентов с БНГ, что составляет клиническую часть проблемы. В то же время БНГ представляет собой научный интерес как наиболее наглядная клиническая модель нарушений репродуктивной системы, при которой репродуктивная система анатомически и функционально полноценна, однако беременность не наступает, что позволяет исследовать БНГ для выявления признаков и причин неочевидных нарушений репродуктивной функции, в первую очередь, с клинической, эмбриологической и генетической точек зрения.

Целью данного исследования было оптимизировать тактику ведения пациентов с БНГ на основе анализа анамнеза, клинических, лабораторных, инструментальных показателей и результатов программ вспомогательных репродуктивных технологий.

## МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2021-2022 году на базе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова: клиническая часть и эмбриологическая часть работы проводились в научно-клиническом отделении вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена Института репродуктивной медицины, генетическая часть исследования заключалась в проведении преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) эмбрионов исследуемых групп и полноэкзомного секвенирования супружеских пар с БНГ в отделении клинической генетики Института репродуктивной генетики.

Ретроспективно и проспективно были проанализированы клинические характеристики 1191 супружеской пары с бесплодием, из которых в группу исследования были включены 93 женщины из супружеских пар с БНГ, в группу сравнения – 45 женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (ТПБ). Был проведен сравнительный анализ эмбриологических показателей программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО): 108 программ у женщин с БНГ и 49 программ у женщин с ТПБ. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по протоколам овариальной стимуляции, дозам гонадотропинов, количеству дней стимуляции. Мужчины из супружеских пар групп БНГ и ТПБ имели нормозооспермию.

БНГ, как диагноз исключения, устанавливался при: регулярном менструальном цикле продолжительностью от 23 до 35 дней, подтвержденном наличии овуляции (по данным теста на овуляцию, лабораторного анализа на уровень прогестерона в крови в лютеиновой фазе менструального цикла, ультразвукового исследования и лапароскопии в лютеиновой фазе менструального цикла при визуализации желтого тела; неизмененных полости матки и маточных труб по данным гистеросальпингографии и лапароскопии; соответствии показателей спермограммы эталонным значениям ВОЗ (2010 г.) [8].

В группу ТПБ включались женщины, у которых маточные трубы отсутствовали или были непроходимы с обеих сторон по данным гистеросальпингографии и лапароскопии.

Критерии включения: возраст до 35 лет на момент установления диагноза бесплодия; продолжительность бесплодия не менее 3 лет; отсутствие очевидных причин бесплодия, хромосомной патологии, всех известных наследственных синдромов, врожденных

аномалий, в том числе матки, преждевременной недостаточности яичников, эндокринно-метаболического синдрома, синдрома поликистозных яичников, ановуляции, гипогонадотропного гипогонадизма, всех онкологических заболеваний, в том числе в анамнезе, атипичной гиперплазии эндометрия, эндометриоза, миомы матки, хронического эндометрита, вируса иммунодефицита человека, вирусных гепатитов; нормозооспермия у партнера; нормальный женский – (46, XX) и мужской – (46, XY) кариотип.

В качестве первичной конечной точки рассматривалась частота бластуляции в программах ЭКО.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза (анкетирование), общеклиническое исследование, исследование на инфекции, гормональное исследование и определение уровней аутоантител к ткани щитовидной железы, оценку овариального резерва, оценку результатов расширенной спермограммы, ПГТ-А, полноэкзомное секвенирование, ультразвуковое исследование органов и систем, гистеросальпингографию, гистероскопию, лапароскопию, аспирационную биопсию эндометрия, морфологическую оценку состояния эндометрия, ЭКО с оценкой эмбриологических показателей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота выявления БНГ составила 6,07-11,25%.

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

В группе ТПБ отмечалось статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больше женщин, которым проводились лапароскопия (94%), гистероскопия (88%), биопсия эндометрия (83%), по результатам которых имелись сопутствующие изменения (50%), другие вмешательства (82%), в том числе лапаротомия (64%), операции по восстановлению проходимости маточных труб (33%) в анамнезе, чем в группе БНГ (47%, 58%, 56%, 27%, 24%, 2% и 7% соответственно), что характерно для патогенеза формирования ТПБ.

Были установлены различия между группами БНГ и ТПБ по количеству беременностей, окончившихся родами, в анамнезе – 11% и 21% соответственно; беременностей с неблагоприятным исходом в анамнезе – 44% и 54% соответственно: неразвивающаяся беременность (14% и 17%), самопроизвольный выкидыш (11% и 2%), аборт (7% и 5%), внематочная беременность (2% и 28%), биохимическая беременность (2% и 2%).

В группе БНГ была статистически значимо ( $p < 0,001$ ) больше средняя длительность бесплодия – 5,7 лет, чем в группе ТПБ – 4,8 лет, при этом в группе БНГ отмечалось статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больше женщин с длительностью бесплодия 6 лет и более – 43%, чем в группе ТПБ – 29%.

В группе ТПБ было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больше женщин с установленным ранее диагнозом – 100%, чем в группе БНГ – 69%. В группе

ТПБ было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больше женщин, которые для достижения беременности использовали методы вспомогательной репродукции в анамнезе – 89%, чем в группе БНГ – 67%. В группе БНГ у 27% пациентов была внутриматочная инсеминация (ВМИ) в анамнезе: у 25% беременность не наступила, у 2% случился выкидыш, при этом длительность до обращения в клинику ЭКО в этой подгруппе составила в среднем 6,3 лет. В группе ТПБ отмечалось статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больше женщин с безрезультатными попытками ЭКО в анамнезе – 54%, чем в группе БНГ – 38%. Между группами БНГ и ТПБ не было установлено статистически значимых различий в исходах программ ЭКО на перенос эмбриона в анамнезе: частота биохимической беременности – 4,4% и 8,0%, самопроизвольного выкидыша – 2,2% и 5,4%, неразвивающейся беременности – 7,0% и 5,4%, родов – 4,4% и 5,4% соответственно.

Среднее количество программ ЭКО на женщину было одинаковым в группах БНГ и ТПБ (1,4 и 1,4 соответственно). При этом в группе ТПБ отмечалось статистически значимо ( $p < 0,05$ ) 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 было установлено.

На основе современных методов статистического анализа был описан «клинический портрет» пациентки с БНГ [11]: женщина 33 лет (партнеру 34 года), массой тела 62,6 кг, ростом 165,0 см, с нормальным ИМТ – 22,9 кг/см<sup>2</sup>, возрастом менархе 13,3 лет, продолжительностью цикла 28,0 дней, длительностью менструального кровотечения 4,7 дня, умеренной болезненностью менструаций – 5,2 баллов, длительностью бесплодия 5,7 лет, с заболеваниями щитовидной железы или пищеварительной системы в трети случаев, без инфекционных и неинфекционных гинекологических заболеваний и хирургических вмешательств на органах малого таза, 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, ВМИ в анамнезе в трети случаев, с частотой родов в результате ЭКО 4,4-7,4%, с нормальным овариальным резервом по данным АМГ – 2,4 нг/мл и КАФ – 8-12 в фолликулярную фазу.

Мужчины из супружеских пар с БНГ и ТПБ имели нормозооспермию на момент включения в исследование. Выявленные отклонения были транзиторными, и не было объективных оснований рассматривать их как мужской фактор бесплодия. В настоящем исследовании не было ограничения по возрасту мужчин из супружеских пар с БНГ. Тем не менее, проведенный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в возрасте мужчин между группами БНГ и ТПБ ( $\leq 40$  лет – 91% и 88%;  $> 40$  лет – 9% и 12% соответственно), что свидетельствует о сопо-

ставимости групп по данному параметру и повышает объективность оценки и интерпретации ключевых показателей исследования.

Несмотря на совершенствование диагностических методов, у большого количества пар, страдающих бесплодием, причина не устанавливается после проведения расширенного обследования. Анализ результатов дополнительных исследований, представленных пациентами при первом обращении, не показал взаимосвязи между БНГ и антигенами HLA II класса, наследственными тромбофилиями, полиморфизмами генов системы гемостаза, аутоантителами, группой крови женщины, поэтому назначение соответствующих исследований пациентам с БНГ целесообразно.

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

Вопрос о выжидательной тактике и других методах лечения, прежде всего ВМИ, при БНГ является дискуссионным [12,13]. В настоящей работе был предусмотрен период выжидательной тактики за счет того, что пациенты с БНГ включались в исследование при продолжительности бесплодия не менее 3 лет, что повысило объективность исследования и достоверность полученных данных.

В исследовании 51% женщин из группы БНГ проходили консервативное лечение, то есть в течение последнего года принимали биологически активные вещества (47,8%), гестагены (30,4%), их сочетание (17,4%) или комбинированные оральные контрацептивы (4,3%), и это ни в одном случае не привело к наступлению беременности.

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

Группы БНГ и ТПБ были сопоставимы по характеристикам программ ЭКО до эмбриологического этапа: протоколам овариальной стимуляции, дозам гонадотропинов (в среднем 225 МЕ/день), количеству дней стимуляции (в среднем 11 дней), количеству преовуляторных фолликулов (в среднем 12,3 и 11,1 соответственно), количеству аспирированных ооцитов (10,8 и 9,0 соответственно).

На втором этапе работы с целью дальнейшего научного поиска причины бесплодия у пациентов с БНГ был проанализирован эмбриологический этап программ ЭКО. Полученные данные свидетельствуют о том, что при БНГ количество зрелых ооцитов достаточное, частота оплодотворения нормальная, однако частота бластуляции низкая, что является признаком нарушения раннего эмбриогенеза и, следовательно, показанием для более раннего использования ЭКО с целью достижения беременности (Таблица 1).

В проведенном исследовании в группе БНГ в 80,3% случаев оплодотворение проводилось методом инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита

**Таблица 1.** Средние значения эмбриологических показателей программ экстракорпорального оплодотворения у пациентов групп бесплодия неясного генеза и тубо-перитонеального фактора бесплодия

Показатель	БНГ (n=93, m=108)	ТПБ (n=45, m=49)	t-критерий Стьюдента
*%Зрелых ооцитов = кол-во зрелых ооцитов/кол-во аспирированных ооцитов * 100%	73,79 (4,44)	75,13 (7,96)	t=0,41
%Двупронуклеарных зигот = кол-во зигот/кол-во зрелых ооцитов * 100%	76,46 (4,64)	78,09 (7,26)	t=0,58
метод оплодотворения – ЭКО (%)	19,7	41,7	
метод оплодотворения – ИКСИ (%)	80,3	58,3	
<b>% Бластуляции = кол-во бластоцист/кол-во зигот * 100%</b>	<b>45,53 (6,80)</b>	<b>57,31 (11,44)</b>	<b>t=2,56*</b>

\* $t \geq 2$  ( $p < 0,05$ ) – есть статистически значимые различия между группами

(ИКСИ), что в значительной степени отражает общепринятую клиническую практику, однако при сравнении ЭКО и ИКСИ частота оплодотворения была одинаковой (Таблица 1).

Снижение частоты бластуляции в группе БНГ происходило за счет остановок развития эмбрионов до 3 суток культивирования включительно, которые происходили в 13,8% (ТПБ – 9,0%).

Частота остановок развития эмбрионов от 3 до 5 суток культивирования не различалась между группами БНГ (44,7%) и ТПБ (44,3%), что подтверждает снижение частоты бластуляции при БНГ за счет остановок развития эмбрионов до 3 суток культивирования. При более низкой частоте бластуляции в группе БНГ частота развития бластоцист из эмбрионов 3 суток культивирования не различалась между группами БНГ (55,3%) и ТПБ (55,7%), что также подтверждает остановку развития эмбрионов до 3 суток культивирования при БНГ.

Сниженная частота бластуляции и большая частота остановок развития эмбрионов до 3 суток культивирования в программах ЭКО свидетельствуют о нарушении ранних этапов эмбриогенеза и отражают закономерность этого процесса при БНГ. Это можно расценивать как возможную причину инфертильности при БНГ и, следовательно, дополнительные методы исследования, часто назначаемые супружеским парам, и длительное эмпирическое лечение неоправданы. Как было показано ранее, в группе БНГ статистически значимо больше средняя длительность бесплодия – 5,7 лет (в подгруппе ВМИ – 6,3 лет), чем в группе ТПБ – 4,8 лет.

В группе БНГ (66,7%) отмечалось более высокое качество бластоцист (хорошие бластоцисты: >3, АА, АВ, ВА по классификации Гарднера) при сравнении с ТПБ (45,8%) и больше программ ЭКО с получением хороших бластоцист при сравнении с ТПБ (65,5% и 43,9% соответственно).

При БНГ значительно реже переносили эмбрионы до 3 суток культивирования включительно по сравнению с ТПБ (23,8% (на 1 сутки – 8,8%, на 3 сутки – 15,0%) и 30,6% (на 1 сутки – 5,6%, на 3 сутки – 25,0%) соответственно) и значительно чаще переносили бластоцисты по сравнению с ТПБ (на 5 сутки –

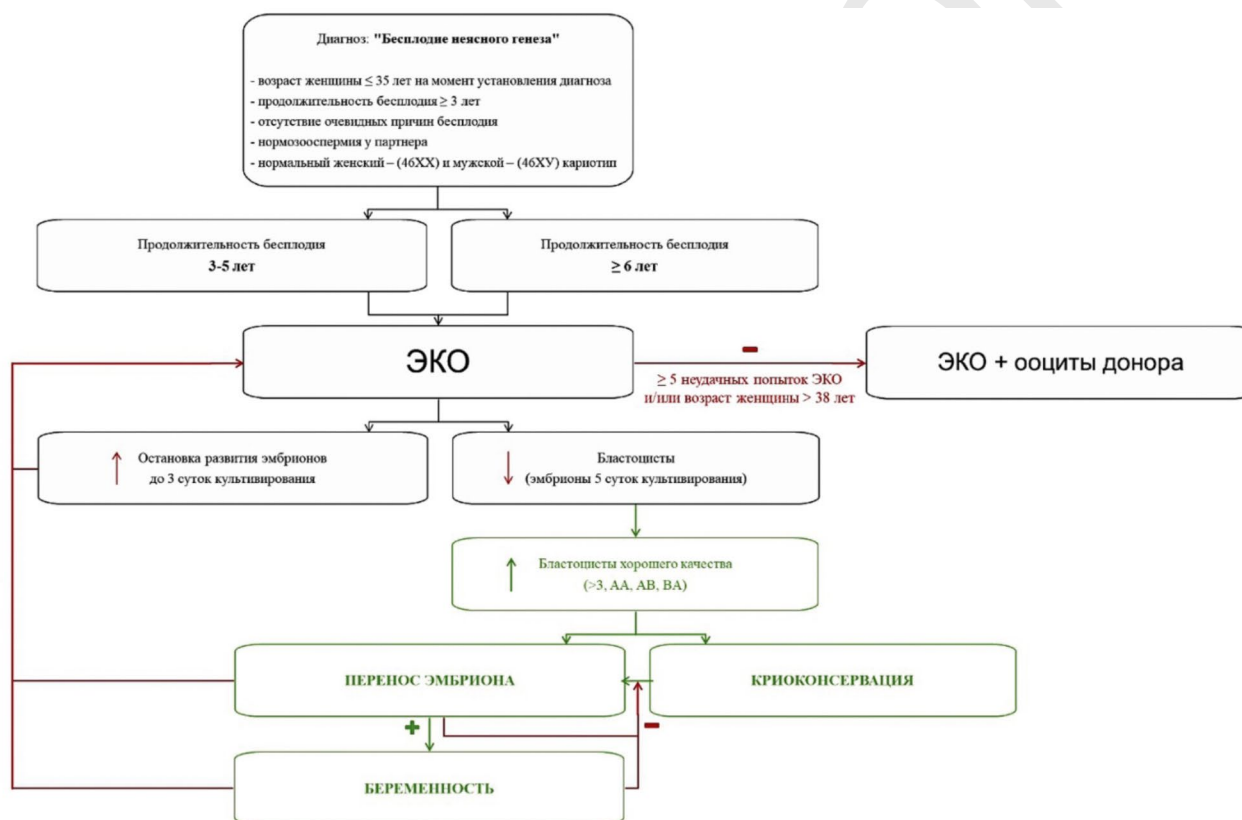
68,8% и 58,3% соответственно), что может косвенно отражать тенденцию развития эмбрионов при БНГ: после преодоления 3 суток эмбрионы с нормальной частотой развиваются в бластоцисты, причем часто хорошего качества.

Нормальная частота оплодотворения, сниженная частота бластуляции за счет большей частоты остановок развития эмбрионов до 3 суток культивирования и в то же время более высокое качество получаемых бластоцист объясняют патогенез БНГ: зачатие у этих супружеских пар происходит с нормальной частотой, эмбрионы чаще останавливаются в развитии до 3 суток, бластоцисты образуются реже, но часто они хорошего качества, поэтому беременность может наступать, но время до ее достижения увеличивается, при этом возраст и увеличивающаяся с возрастом коморбидность пациентов с БНГ приводят к дополнительному ограничению реализации их репродуктивной функции. ЭКО сокращает время до получения бластоцисты хорошего качества и, соответственно, наступления беременности, то есть является методом патогенетического лечения БНГ. Вышеизложенное является обоснованием целесообразности раннего проведения ЭКО с переносом эмбриона хорошего качества (>3, АА, АВ, ВА по классификации Гарднера) на 5-6 сутки культивирования пациентам с БНГ.

В группе БНГ (57,5%) отмечалось больше программ ЭКО с отменой переноса эмбрионов, чем в группе ТПБ (34,1%), в основном из-за назначения ПГТ-А (47,7%).

Несмотря на то что в группе БНГ (68,1%) отмечалось значительно больше программ ЭКО с криоконсервацией эмбрионов, чем в группе ТПБ (53,7%), не было обнаружено различий в количестве криоконсервированных эмбрионов из расчета на цикл овариальной стимуляции (БНГ – 3,7 и ТПБ – 3,4) и доле криоконсервированных бластоцист (БНГ – 70,0% и ТПБ – 66,4%) между двумя группами.

Интегральный показатель используемости бластоцист (Utilization rate) при БНГ (40%) был ниже, чем при ТПБ (44%), что является отражением более низкой частоты бластуляции в группе БНГ при прочих равных условиях [14].



**Рисунок 1.** Алгоритм диагностики и патогенетического лечения пациентов с бесплодием неясного генеза, разработанный на основе полученных данных

Выявленные нарушения раннего эмбриогенеза у пациентов с БНГ обусловили необходимость научного поиска возможных причин и факторов нарушения ранних этапов эмбриогенеза, прежде всего наиболее консервативных – генетических, у пациентов с БНГ.

Считается, что активация эмбрионального генома (embryonic genome activation, EGA) начинается на стадии 4-х бластомеров, поэтому остановка развития эмбриона на стадии дробления, то есть на 1-3 сутки, вероятно, обусловлена ооцитарным фактором, а нарушение его развития между стадиями компактизации морулы и формирования бластоцисты, то есть на 4-6 сутки, – с геномом эмбриона [15].

ПГТ-А эмбрионов проводилось по показаниям: 3 и более безуспешные попытки переноса эмбрионов и/или 2 и более самопроизвольных прерывания беременности в анамнезе. ПГТ-А в группе БНГ (62,7%) проводилось в более чем половине случаев и чаще, чем при ТПБ (14,3%), что закономерно при неустановленной этиологии бесплодия и безуспешных попытках забеременеть как самостоятельно, так и с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий. Однако данным ПГТ-А, частота выявления эуплоидных эмбрионов не различалась между группами БНГ (41,7%) и ТПБ (40,0%), то есть анеуплоидия эмбрионов не является фактором, обуславливающим развитие БНГ. Отсутствие различий между

группами БНГ и ТПБ в частоте выявления эуплоидных эмбрионов по данным ПГТ-А свидетельствует о нецелесообразности рутинного проведения ПГТ-А при БНГ. Это увеличивает время до переноса эмбриона и, соответственно, достижения беременности.

По результатам полноэкзомного секвенирования у 6 исследованных супружеских пар с БНГ не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов, имеющих отношение к фенотипу пациентов, а также случайных (вторичных) находок (согласно списку генов ACMG). В двух супружеских парах были выявлены варианты неясной клинической значимости, связь которых с БНГ маловероятна.

Необходим дальнейший научный поиск молекулярных механизмов нарушения ранних этапов эмбриогенеза, включающий, в первую очередь, исследование качества гамет, у пациентов с БНГ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что супружеским парам с БНГ нецелесообразно рекомендовать расширенное диагностическое обследование и эмпирическое лечение, а необходимо раннее проведение ЭКО с переносом эмбриона хорошего качества (>3, AA, AB, BA) на 5-6 сутки культивирования, при этом нецелесообразно проводить оплодотворение методом ИКСИ, проводить ПГТ-А (Рисунок 1).

EMBRYOLOGICAL FEATURES OF IN VITRO  
FERTILIZATION PROGRAMS IN PATIENTS WITH  
UNEXPLAINED INFERTILITY

Kirakosyan E.V. Abstract

Abstract

An observational, analytical, cohort, retrospective-prospective study of clinical characteristics and embryological parameters of in vitro fertilization programs in women with unexplained infertility (93 women, 108 in vitro fertilization programs) in comparison with patients with tuboperitoneal infertility (45 patients, 49 in vitro fertilization programs) was conducted. The “clinical portrait” of a woman with unexplained infertility was described and its features were

emphasized in comparison with patients with tuboperitoneal infertility. The frequency of blastulation rate in in vitro fertilization programs was considered as an end point, which was statistically significantly lower in the group of unexplained infertility, which is a sign of early embryogenesis disorder and, therefore, an indication for earlier in vitro fertilization in order to achieve pregnancy. In this case, it is inexpedient for couples with unexplained infertility to perform extended diagnostic examination, empirical treatment, fertilization by intracytoplasmic sperm injection into the oocyte, and preimplantation genetic testing for aneuploidy. The results of a pilot study – whole exome sequencing of the most typical couples with unexplained infertility are also presented.

ԷՄԲՐԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱՌԱՆՁՆԱԿԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԷԿՈ  
ՇՐՎԱԳՐԵՐԻ ՄԵՋ ԱՆԲԱՏԱՏՐԵԼԻ ԱՆՊՏՆՈՒԹՅԱՄԲ ՀԻ-  
ՎԱՆԳՆԵՐԻ ՄՈՏ

Կիրակոսյան Է. Վ.

Ամփոփագիր

Կլինիկական բնութագրերի և ին վիտրո բեղմնավորման ծրագրերի էմբրիոլոգիական պարամետրերի դիտարկողական, վերլուծական, համախմբային, հետահայաց-հետադարձ հետազոտություն է անցկացվել անբացատրելի անպտղությամբ (93 կին, 108 ին վիտրո բեղմնավորման ծրագիր) և տուբոպերիտոնեալ անպտղությամբ հիվանդների (45 հիվանդ, 49 ին վիտրո բեղմնավորման ծրագիր) միջև համեմատության հիման վրա: Նկարագրվել է անբացատրելի անպտղությամբ կնոջ «կլինիկական դիմանկարը» և ընդգծվել են դրա առանձնահատկությունները՝ համեմատած տուբոպերիտոնեալ անպտղությամբ հիվանդների հետ: Ին վիտրո բեղմնավորման ծրագրերում բլաստուլյացիայի հաճախականությունը դիտարկվել է որպես վերջնական կետ, որը վիճակագրորեն էապես ցածր էր անբացատրելի անպտղության խմբում, ինչը վաղ էմբրիոգենեզի խանգարման նշան է և, հետևաբար, վկայություն է ավելի վաղ ին վիտրո բեղմնավորման անհրաժեշտության՝ հղիություն ապահովելու նպատակով: Այս դեպքում անբացատրելի անպտղությամբ զույգերի համար աննպատակահարմար է երկարատև ավտորոշիչ հետազոտության, էմպիրիկ բուժման, ձվաբջջի մեջ ինտրացիտոպլազմատիկ սերմնաբջջի ներարկման և անեուպլոիդիայի համար նախաիմպլանտացիոն գենետիկական թեստավորման կատարումը: Ներկայացվում են նաև նախնական հետազոտության արդյունքները՝ անբացատրելի անպտղությամբ ամենաբնորոշ զույգերի ամբողջ էկզոմի սեքվենսավորում:

ները՝ համեմատած տուբոպերիտոնեալ անպտղությամբ հիվանդների հետ: Ին վիտրո բեղմնավորման ծրագրերում բլաստուլյացիայի հաճախականությունը դիտարկվել է որպես վերջնական կետ, որը վիճակագրորեն էապես ցածր էր անբացատրելի անպտղության խմբում, ինչը վաղ էմբրիոգենեզի խանգարման նշան է և, հետևաբար, վկայություն է ավելի վաղ ին վիտրո բեղմնավորման անհրաժեշտության՝ հղիություն ապահովելու նպատակով: Այս դեպքում անբացատրելի անպտղությամբ զույգերի համար աննպատակահարմար է երկարատև ավտորոշիչ հետազոտության, էմպիրիկ բուժման, ձվաբջջի մեջ ինտրացիտոպլազմատիկ սերմնաբջջի ներարկման և անեուպլոիդիայի համար նախաիմպլանտացիոն գենետիկական թեստավորման կատարումը: Ներկայացվում են նաև նախնական հետազոտության արդյունքները՝ անբացատրելի անպտղությամբ ամենաբնորոշ զույգերի ամբողջ էկզոմի սեքվենսավորում:

Список литературы

- 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):305-322. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014
- ACOG Committee. Infertility workup for the women's health specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019;133(06):e377-e384.
- 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):633-640. Doi: 10.1016/j.rbmo.2019.05.023
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril.* 2017;108(3):393-406. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005
- Halassy S, Mikhael S, Chorich LP, et al. Hall establishing the link between genetic variations of estrogen receptor 2 and unexplained infertility. *J Endocr Soc.* 2020;4(1-S):SUN-738. Doi: 10.1210/jendso/bvaa046.855
- Foucaut A-M, Faure C, Julia C, Czernichow S, Levy R, Dupont C; ALIFERT Collaborative Group. Sedentary behavior, physical inactivity and body composition in relation to idiopathic infertility among men and women. *PLoS One.* 2019;14(4):e0210770. Doi: 10.1371/journal.pone.0210770
- Duffy JMN, Adamson GD, Benson E, et al. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2715-2724. Doi: 10.1093/humrep/deaa242
- World Health Organization. (2010). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. World Health Organization.
- 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):527-531. Doi: 10.5114/aoms.2016.58843
- Abrahami N, Izhaki I, Younis JS. Do young women with unexplained infertility show manifestations of decreased ovarian reserve? *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(6):1143-1152. Doi: 10.1007/s10815-019-01467-0
- Кучеренко В.З., ред. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учебное пособие. М: ГЭОТАР-Медиа;2011:256.
- Merviel P, Labarre M, James P, et al. Should intrauterine inseminations still be proposed in cases of unexplained infertility? Retrospective study and literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(5):1241-1254. Doi: 10.1007/s00404-021-06351-w
- Bosch E, Alviggi C, Lispi M, et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1469-1480. Doi: 10.1093/humrep/deab065
- ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(5):494-510. Doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.015
- Sfakianoudis K, Maziotis E, Karantzali E, 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. Doi: 10.3390/ijms22158353

PREPROOF

PREPROOF

PREPROOF



ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

ՄԱՐԴՈՒ ԿԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ  
ԿԻՐԱԲՈՒԺԱԿԱՆ ՏԵՍԱԿԵՏԵՐԸ

SURGICAL ASPECTS OF HUMAN REPRODUCTION

# СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Фролов В.<sup>1\*</sup>, Тер-Минасян В.<sup>2</sup>, Базилян Г.<sup>2</sup>,  
Мокарян Р.<sup>2</sup>, Дрампян А.<sup>2</sup>, Манвелян В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр “Астхик”

<sup>2</sup> Национальный институт здравоохранения,  
кафедра акушерства и гинекологии (Ереван, Армения)

Для корреспонденции:

e-mail: v29813926@gmail.com

Ներկայացվեց/Получено/Received 21.07.2024

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 10.09.2024

Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Патология эндометрия занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости, служит наиболее частой причиной аномальных маточных кровотечений (АМК) и показанием для проведения большинства внутриматочных вмешательств. К патологии эндометрия относят полипы эндометрия (ПЭ), которые обычно представляют собой доброкачественные образования, но в редких случаях (2–13%) могут приводить к развитию аденокарциномы эндометрия и рассматриваются как один из факторов риска рака тела матки [1, 2, 3].

Прежде чем перейти к рассмотрению проблем диагностики ПЭ приведем современное определение АМК: это длительное маточное кровотечение (более 8 дней) с объемом кровопотери более 80 мл/сут и интервалом менее 24 дня. Экспертная группа FIGO (Международная классификация акушерства и гинекологии) предложила классификационную систему PALM-COIN с выделением 2-х групп АМК – связанных и не связанных с органической патологией матки. Группа PALM включает 4 категории нарушений, определяемых при визуальных методах диагностики: полип (Polyp); аденомиоз (Adenomyosis); лейомиома (Leiomyoma); злокачественная опухоль (Malignancy) и

## Абстракт

Патология эндометрия занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости, служит наиболее частой причиной аномальных маточных кровотечений и показанием для проведения большинства внутриматочных вмешательств. К патологии эндометрия относят полипы эндометрия (ПЭ), которые обычно представляют собой доброкачественные образования, но в редких случаях (2–13%) могут приводить к развитию аденокарциномы эндометрия и рассматриваются как один из факторов риска рака тела матки.

Вопросы диагностической ценности различных методов диагностики ПЭ остаются дискуссионными.

Большинство исследователей считает, что при наличии ПЭ целесообразно проведение их удаления под контролем гистероскопии (ГС) с обязательным гистологическим исследованием для исключения атипии и определения дальнейшей тактики ведения больных. Тактика ведения пациентки зависит от установленного гистоварианта полипа. Отмечено, что полипэктомия не исключает риск рецидивов.

В настоящее время ГС считается золотым стандартом диагностики и лечения полипов благодаря прямой визуализации полости матки. ГС не только определяет характеристики ПЭ, но и дает возможность сразу же их удалять в режиме see and treat («вижу и лечу»).

**Ключевые слова:** полипы эндометрия, диагностика, клиника, лечение

гиперплазия (Hyperplasia). Группа COIN включает: коагулопатию (Coagulopathy); овуляторную дисфункцию (Ovulatory dysfunction); функциональные изменения эндометрия (Endometrial); ятрогенные изменения (Iatrogenic); не классифицируемые нарушения (Not yet classified) [4, 5].

ПЭ представляют собой наиболее распространенную внутриматочную патологию, от которой в течение жизни страдают до 34,9–40% женщин. Вместе с тем точная распространенность заболевания не известна и может быть недооценена, поскольку ПЭ могут быть бессимптомными и естественным образом регрессируют почти у трети пациенток (27%). Нередко ПЭ выявляют случайно при плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) [6, 7].

ПЭ, в отличие от нормального эндометрия, который отторгается циклически, могут сохраняться в течение овуляторных циклов и после менопаузы. Этиология и потенциальное происхождение ПЭ как новообразований клонального происхождения неясны, общепризнанная концепция происхождения полипов отсутствует [8].

ПЭ образуются за счет гиперпластического разрастания желез и/или стромы эндометрия вокруг сосудистого стержня, что приводит к образованию полиповидной массы, выступающей в полость матки

с выраженной вариабельностью по размерам, количеству и локализации [9].

ПЭ могут быть диагностированы в любом возрасте, однако пик заболеваемости приходится на возраст от 40 до 49 лет [6, 10]. По мнению других исследователей, ПЭ чаще диагностируют у женщин в возрасте 40–60 лет и в 2 раза чаще в постменопаузе, чем в пременопаузальном периоде [11].

ПЭ по размеру могут быть от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, одиночными или множественными, частично или полностью заполняя полость матки [10, 12, 13]. Одиночные ПЭ встречаются в 80%, а множественные – в 20%. Большинство ПЭ исходят из дна матки (55,8%) и трубных углов (29,4%), увеличиваясь в размерах в сторону внутреннего зева, иногда выступая за пределы цервикального канала [14]. При проведении гистероскопии (ГС) у пациенток фертильного возраста в подавляющем большинстве случаев обнаруживались единичные ПЭ небольших размеров с узким основанием. У пациенток в пре- и постменопаузе достоверно чаще встречались множественные ПЭ крупных размеров на широком основании [15]. Какой либо взаимосвязи при изучении влияния размеров полипов на результаты гистологического заключения не установлено [16].

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ПЭ

Выделяют четыре вида ПЭ: железистые диагностируются у молодых женщин и образуются клетками стромального слоя; фиброзные определяются у пациенток в возрасте старше 45 лет и прорастают из фиброзных волокон; смешанные (железисто-фиброзные) состоят из соединительной ткани (основание) и железистых клеток (тело); аденоматозные, представленными измененными железистыми клеточными структурами, считаются предраковым состоянием. Аденоматозные и железистые ПЭ часто ассоциированы с эндокринными нарушениями [17].

Для железистых ПЭ характерен умеренно выраженный артериальный периферический кровоток со средними показателями периферического сосудистого сопротивления, а для железисто-фиброзных – единичные цветовые сигналы от сосудов, расположенные по периферии, со средними и высокими значениями индекса резистентности [18].

Среди редких вариантов полипов эндометрия регистрируют полипы с такими метапластическими изменениями, как плоскоклеточная, муцинозная, цилиарная, а также гиперпластическая папиллярная пролиферация [19]. Кроме того, выделяют группу полипов эндометрия у пациенток, принимающих тамоксифен [20]. По сравнению с другими полипами, они имеют больший размер и чаще всего множественные. При микроскопии в них выявляют муцинозную метаплазию желез, а также наличие отека, фиброза, децидуализации и/или миксоидных изменений в строме [20, 22].

Согласно классификации ВОЗ опухолей женских репродуктивных органов (2014) принято выделять

5 морфологических типов ПЭ: 1. Гиперпластический – с пролиферацией желез различного размера и формы с эндометриальным эпителием пролиферативного типа и наличием митотической активности. Присутствуют толстостенные сосуды. 2. Атрофический – у пациенток в постменопаузе с железами с низким призматическим или кубическим эпителием без митотической активности и фиброзной стромой. 3. Функциональный – гормонально зависимый с пролиферативными или секреторными изменениями. Строма плотная или отечная с предецидуальными изменениями. 4. Смешанный – с железами, выстланными эндометриальным и эндоцервикальным эпителием, замурованные в фиброзную строму. 5. Миоматозный – с большим количеством гладкомышечной ткани [23, 24, 25].

Установлена тесная топографическая связь серозной карциномы и ПЭ. Предполагается, что большинство случаев, если не все, серозной карциномы связаны с наличием ПЭ [26]. В октябре 2021 г. FIGO WCC (Federation of Gynecology and Obstetrics Women's Cancer Committee) предложил классификацию стадирования рака эндометрия (Endometrial Cancer Risk Molecular Categorization System for Predicting Survival and Recurrence). В данной классификации, приводимой в руководствах ESGO/ESTRO/ESP (European Society of Gynaecological Oncology; European Society for Radiotherapy and Oncology; The European Society of Pathology) стадия I (IA1) определяется как неагрессивный гистологический тип карциномы эндометрия, ограниченный полипом или ограниченный эндометрием [27].

#### ДИАГНОСТИКА ПЭ

Диагностика ПЭ может быть проведена с помощью УЗИ, трансвагинального УЗИ (ТВУЗИ), соногистерографии (СГГ) и ГС.

Чувствительность и специфичность УЗИ при диагностике ПЭ составили 64,8% и 77,9% соответственно. Суммарно в отношении выявления патологии эндометрия чувствительность УЗИ достигла 94,7%, а специфичность – 15,0%, что говорит о высокой выявляемости, но существенной доле ложноположительных результатов. Наименьшая точность метода отмечена при ПЭ менее 0,6 см в размерах и отсутствии АМК. УЗИ обладает рядом ограничений в верификации конкретного диагноза и ему присущи как гипер-, так и гиподиагностика [1].

В современных исследованиях высказано мнение, что УЗИ позволяет точно определять количество полипов и характер основания (тонкая ножка или широкое основание), но недостаточно информативно при рассмотрении васкуляризации и размера полипа. По-видимому, УЗИ не является надежным методом оценки ПЭ, а в случаях с сомнительными диагнозом или симптомами должна быть использована ГС [28].

Опубликованы результаты работы международных групп специалистов по стандартизации обследований

дований пациенток с заболеваниями миометрия (MUSA), эндометрия (IETA) и придатков (IOTA). В предлагаемых стандартах обследований оценка степени васкуляризации проводится субъективно и оценивается в баллах: от 1 до 4, где 0 – аваскуляризация и 4 – обильная васкуляризация [29].

Рекомендуется при подозрении на ПЭ проведение ТВУЗИ, которое служит первой линией диагностики ПЭ, визуализируемых, как гиперэхогенные образования с четкими ровными контурами и усиленной васкуляризацией. Наиболее информативно проведение ТВУЗИ в раннюю фолликулярную фазу (5–7 день менструального цикла), в ряде случаев на фоне АМК. Дополнение ТВУЗИ доплерографией позволяет с большей точностью выявить сосудистую ножку ПЭ [1, 30].

Другие исследователи считают оптимальным временем для проведения ТВУЗИ при диагностике эндометриальных поражений, в частности ПЭ, 11–13 дни фолликулярной фазы менструального цикла. Данный критерий позволяет снизить количество ошибок и повысить точность диагностики ПЭ у женщин с АМК [31].

Результаты ТВУЗИ могут оказаться малоинформативными и неспецифичными при диффузном или локальном экзогенным утолщением эндометрия. У пациенток с АМК в постменопаузе толщина эндометрия более 4 мм ассоциирована с ПЭ [32]. Причем локализация и количество ПЭ не коррелируют с клиническими симптомами [33].

Другим методом оценки полости эндометрия является ТВУЗИ в сочетании с СГГ. Этот метод предполагает введение от 5 до 30 мл подогретого физиологического раствора в полость матки с помощью тонкого катетера во время пролиферативной фазы менструального цикла. Противопоказания включают активную инфекцию матки или шейки матки и беременность. СГГ обеспечивает лучшую дифференциацию ПЭ за счет визуализации их расположения по отношению к слою эндометрия [13].

СГГ могла быть золотым стандартом диагностики ПЭ, так как она способна повышать контрастность полости матки, обеспечивать возможность визуализации мелких образований, их расположения и других особенностей новообразований эндометрия [12].

Однако другие исследователи пишут о главном недостатке СГГ – невозможности провести четкую дифференцировку между ПЭ, подслизистой миомой матки, синехиями. Также невозможно определить признаки злокачественности ПЭ, что предполагает необходимость выполнения морфологического исследования даже очень мелких образований эндометрия, тем более у пациенток в постменопаузе [34].

Высокой диагностической ценностью обладает метод сочетанного использования доплерометрии и УЗИ в В-режиме у женщин с АМК в перименопаузе и постменопаузе. Морфологические особенности, структура, границы поражения эндометриума и показатели доплерометрии четко различались между

доброкачественными и злокачественными внутриматочными образованиями. Чувствительность и специфичность при диагностике ПЭ составляли 50,0% и 97,6%. Использование УЗИ в В-режиме в сочетании с доплером в качестве неинвазивного инструмента целесообразно использовать в плановом порядке для дифференциации злокачественных и доброкачественных изменений эндометрия [35].

Малигнизация ПЭ в постменопаузе встречается редко, однако существуют четкие прогностические характеристики показателей трансвагинального цветного доплеровского УЗИ: выраженный рисунок кровотока с снижением средней скорости кровотока, пульсационного индекса и индекса резистентности (все  $p < 0,05$ ). Такие факторы, как повышенный ИМТ, нерегулярные менструации в пременопаузе и 2 и более случаев постменопаузального кровотечения, значительно повышают риск злокачественной трансформации. Эти результаты в сочетании с ультразвуковыми характеристиками обеспечивают надежную основу для скрининга и мониторинга пациенток с ПЭ [36].

Отметим, что к факторы риска злокачественности включают в себя возраст ( $\geq 60$  лет), постменопаузальный статус, АМК у пациентов старше 40 лет, прием тамоксифена, сопутствующие заболевания (диабет, гипертония) и наследственность [7]. К факторам риска следует относить так же отсутствие родов в анамнезе и множественные полипы. Причем распространенность предраковых и злокачественных полипов возрасла за последнее десятилетие [37].

Внедрена в практику технология трехмерного сканирования, которая позволяет получать объемные изображения в любых произвольных и ранее недоступных для 2D-визуализации плоскостях, и срезы, идентичные магнитно-резонансной томографии. Метод предоставляет детальную информацию о внешнем контуре матки и о состоянии ее полости. Чувствительность и специфичность 3D-сканирования сравнимы с таковыми при магнитно-резонансной томографии и лапароскопии и приближаются к 100% [38].

Информативность внутриматочного трехмерного УЗИ при диагностике ПЭ составила 100,00%, специфичность – 96,77%, чувствительность – 97,83%. Диагностическая эффективность метода соответствует гистологическим заключениям [39].

Широкое внедрение ГС в гинекологическую практику существенно расширило возможности диагностики и лечения патологических состояний эндометрия [40]. При обследовании на наличие ПЭ для ГС характерны более высокие показатели согласия (почти идеальное согласие) с результатами гистологического исследования по сравнению с УЗИ. Гистероскопическая биопсия после ТВУЗИ является надежным методом диагностики патологии эндометрия у женщин с АМК. УЗИ целесообразно в качестве метода первой линии, а его недостаточная информативность при наличии ПЭ предполагает применение

ГС, когда результаты УЗИ неубедительны или указывают на потенциальную злокачественность [41].

При ГС признаками злокачественности ПЭ служили гиперваскуляризация (72%), изъязвления (64%), неровная поверхность (24%). При доброкачественных ПЭ визуализировались небольшие разрастания на ножке с гладкой поверхностью (38,3%). Гистероскопически установленные язвенные изменения ПЭ наиболее тесно связаны с диагностикой злокачественных полипов: чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностическая ценность 64,0%, 100%, 94,5% и 100% соответственно [42].

Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностические ценности гистероскопической оценки васкуляризации ПЭ для определения доброкачественной патологии составила 51,6%, 94,3%, 34,8% и 97,1% соответственно [43].

Гистероскопическая лазерная вапоррезекция толщиной 2 мм при лечении женщин с ПЭ обладает большей безопасностью и клинической эффективностью по сравнению с гистероскопической электрорезекцией [44].

Диагностическая ГС обладает наибольшей диагностической ценностью. Ее считают золотым стандартом диагностики ПЭ с чувствительностью и специфичностью 90 и 93% соответственно; положительной прогностической ценностью – 96% и отрицательной прогностической ценностью – 93%. В настоящее время благодаря прямой визуализации полости матки ГС не только определяет характеристики ПЭ, но и дает возможность сразу же их удалять в режиме see and treat («вижу и лечу») на амбулаторном этапе [2].

Среди возможных осложнений ГС следует отметить интраоперационное кровотечение, перфорация матки, повреждение периферических органов, водная интоксикация и внутриматочные спайки [45].

В ряде работ был проведен сравнительный анализ диагностических возможностей методов диагностики ПЭ. Так, в одном исследовании основной целью было сравнить диагностическую точность двухмерного ТВУЗИ (2D), трехмерного ТВУЗИ (3D) и ГС на основании гистологических заключений у пациенток с АМК. ПЭ был диагностирован у 58,0% пациенток при 2D, у 80,0% – при 3D и у 68,0% – при проведении ГС. В то время как 2D продемонстрировало точность 65,71% при обнаружении ПЭ, 3D имело точность 80,0%, а ГС – 77,77%. Чувствительностью 3D составила 96,4% при условии, что объем патологии  $\geq 0,082$  см<sup>3</sup>. В этой группе женщин 3D может рассматриваться как диагностический метод первой линии и может конкурировать с инвазивными процедурами, такими как ГС [46].

Для этиологической диагностики АМК, вызванного ПЭ, ГС достигла уровня соответствия 93,3%, что значительно превзошло ТВУЗИ, у которого показатель составил 77,3%. ТВУЗИ, будучи безопасным и экономически эффективным, предпочтительно для

первоначального этиологического скрининга АМК, хотя оно несет риск гиподиагностики и неправильной диагностики. Интеграция ТВУЗИ с ГС рекомендуется для комплексной диагностической оценки поражений эндометрия у женщин в перименопаузе с АМК, облегчая раннюю диагностику и лечение [47].

Таким образом, обобщая рассмотрение методов диагностики ПЭ, можно заключить, что ТВУЗИ является распространенным методом обнаружения ПЭ, а цветная доплерография повышает точность диагностики. ГС показывает высокую диагностическую ценность при ПЭ и позволяет провести как гистологическую диагностику, так и эффективное лечение. ГС без анестезии осуществима и безопасна для диагностики и лечения ПЭ. К эффективным и безопасным технологическим инструментам для резекции ПЭ относятся лазер, резектоскопы, морцелляторы, ножницы\захваты [48]. Как ТВУЗИ, так и ГС могут обнаруживать аномалии эндометрия с различной точностью. Они могут дополнять и повышать точность диагностики. Первой процедурой при АМК должно быть ТВУЗИ, а при необходимости следует провести ГС с направленной биопсией [49].

ТВУЗИ остается исследованием первой линии. В ситуациях, когда диагноз полипа при ТВУЗИ остается под вопросом, рассмотрение СГГ или 3D-ультразвука можно рассматривать как альтернативные методы диагностической визуализации. Гистеросальпингография, КТ и МРТ не полезны для диагностики полипов эндометрия. ГС с биопсией остается золотым стандартом как для диагностики, так и для лечения. ГС преследует три цели: 1) полная резекция, 2) минимизация рецидива и 3) получение образца для исследования [50].

Отдельного рассмотрения заслуживают сообщения о частоте спонтанной регрессии ПЭ и их рецидивах. Сообщается, что спонтанная регрессия полипов установлена у 23% пациенток, подтвержденная при гистероскопическом исследовании. Причем ассоциация возраста пациентки (<45 лет), пременопаузального периода, размера полипа (<2 см) и АМК служат прогностическими факторами спонтанной регрессии эндометриальных полипов ( $p < 0,05$ ). При ГС у женщин в постменопаузе установлено наличие персистирующих ПЭ [51].

### РЕЦИДИВЫ ПЭ

Частота рецидивов ПЭ, даже после полного удаления, остается высокой и достигает 43,6% случаев. Предыдущие полипэктомии, множественные ПЭ и эндометриоз являются факторами, связанными с более высоким риском рецидива. Риск рецидива среди женщин большим количеством ПЭ был в 4,08 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,89–8,81) раза выше, чем у пациенток с 1 ПЭ через 1 год после полипэктомии (частота рецидива 45,5% и 13,4% соответственно). Большое количество ПЭ, эндометриоз, полипэктомия в анамнезе были независимо связаны с рецидивом полипа. Предполагается, что большое

количество EP представляет собой отдельную подгруппу с различным патогенезом, что требует частого мониторинга и профилактики [52].

Частота рецидивов ПЭ после резекции неизвестна. Лечение после гистероскопической полипэктомии эффективно и имеет низкий уровень рецидивов у пациентов с малым количеством ПЭ [53]. Частота рецидивов еще больше снижается, если гистероскопическая полипэктомия сочетается с абляцией эндометрия или установкой внутриматочной спирали, содержащей левоноргестрел [54]. Однако данные в поддержку этих рекомендаций ограничены, и в настоящее время их использование ограничено. Установлено, что у пациенток с ПЭ на фоне приема тамоксифена внутриматочная спираль с левоноргестрелом подавляет рост полипов и может рассматриваться как часть плана лечения [13]. В то же время высказано мнение, что ПЭ и подслизистые лейомиомы могут развиваться у пользователей внутриматочной спирали с левоноргестрелом, что может вызвать АМК [55].

При одномерном анализе рецидивирующие ПЭ были значительно крупнее, имели более высокий стромальный митотический индекс и выраженные толстостенные сосуды. Однако при многофакторном регрессионном анализе ни один клинико-патологический признак не был значимо связан с рецидивом. За время наблюдения за пациентами основной и контрольной групп при средней продолжительности наблюдения 23 и 34 месяца соответственно не было диагностировано ни одного злокачественного новообразования. Рецидив ПЭ встречается относительно редко (5,6%) и не предвещает повышенного риска малигнизации. Не установлены какие-либо клинико-патологические критерии прогнозирования рецидива [56].

Интересным представляется следующее сообщение: 30 женщинам с бесплодием, у которых ПЭ были подтверждены СГГ назначали 400 мг мизопростол - 200 мг перорально и 200 мг вагинально. Через 8 часов проводилась повторная СГГ. У 12 из 30 женщин полипов обнаружено не было. Авторы заключают, что мизопростол может быть использован в качестве безопасного и недорогого средства первой линии перед выполнением гистероскопической полипэктомии [57].

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПЭ

Эксперты AAGL (American Association of Gynecologic Laparoscopists) приняли следующие рекомендации по диагностике и ведению женщин с ПЭ:

- ТВУЗИ – надежный и достоверный метод обнаружения ПЭ, рекомендованный в качестве метода выбора в ситуациях, когда его выполнение возможно.
- Дополнение исследования цветным или энергетическим доплером увеличивает диагностические возможности ТВУЗИ в отношении ПЭ.

- Сонография с внутриматочным контрастированием (с 3D-визуализацией или без нее) улучшает диагностические возможности выявления ПЭ.
- Кюретаж и биопсию «вслепую» не следует использовать для диагностики ПЭ [58].

Тактика ведения пациенток с ПЭ определяется рядом рекомендаций. Международный комитет экспертов-гинекологов разработал рекомендации по тактике ведения пациенток с подозрением на патологию эндометрия. В соответствии с этими руководствами слепые методы (выскабливание, аспирационная биопсия) не рекомендованы ни как метод диагностики, ни как метод лечения ПЭ. Слепые методы не являются надежными для диагностики ПЭ, и только в условиях ограниченных ресурсов и отсутствия возможности выполнить офисную ГС допустимо их использование [59]. Лабораторные исследования также учитываются при АМК. Исследования должны включать анализ мочи на беременность, общий анализ крови и анализ коагуляции, чтобы исключить анемию и коагулопатию [13].

Существуют разногласия о целесообразности удаления ПЭ перед спонтанной беременностью, внутриматочной инсеминацией (ВМИ) или экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). Показана эффективность удаления ПЭ при необъяснимом бесплодии; перед проведением ВМИ. Однако нет убедительных доказательств, целесообразности полипэктомии при планировании ЭКО или во время контролируемой стимуляции яичников. Не определены размеры полипов, которые следует удалять у женщин с бесплодием, но клиницисты должны помнить, что небольшие полипы эндометрия (<10 мм) иногда спонтанно регрессируют. Полипэктомия эндометрия в настоящее время оправдана у пациенток с повторной неудачей ЭКО. Тактика при ПЭ должна быть индивидуальной в зависимости от ситуации и предпочтений врача [60].

Бессимптомные ПЭ эндометрия у женщин в постменопаузе следует удалять в случае большого диаметра (> 2 см) или у пациенток с факторами риска развития карциномы эндометрия. Иссечение ПЭ размером менее 2 см у бессимптомных пациенток в постменопаузе не влияет на экономическую эффективность или выживаемость. Удаление бессимптомных полипов у женщин в пременопаузе следует рассматривать у пациенток с факторами риска развития рака эндометрия [61].

Единственным эффективным методом хирургического лечения ПЭ у пациенток всех возрастных групп является гистероскопическая полипэктомия. У пациенток в пре- и постменопаузе чаще встречаются множественные ПЭ, ПЭ крупных размеров и имеющие широкое основание, в связи с чем предпочтительно применение метода электрорезекции. Помимо полипэктомии у пациенток всех возрастных групп необходимо исследование окружающего эндометрия, состояние которого определяет дальнейшую тактику ведения [15].

Рекомендуется проведение полипэктомии и биопсии эндометрия пациенткам, в том числе в репродуктивном возрасте при АМК, бесплодии, планировании беременности, наличии факторов риска малигнизации, а также всем женщинам в пери- и постменопаузальном периоде с обязательным проведением патолого-анатомического исследования. Проведение полипэктомии под визуальным контролем ГС является оптимальным методом терапии ПЭ. Различные гистероскопические методики обладают схожей эффективностью: резектоскопия, диодный лазер, внутриматочная морцелляция, использование щипцов и ножниц [30].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ПЭ являются частым гинекологическим заболеванием. Частота ПЭ оценивается примерно в 25%.

**CONTEMPORARY ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ENDOMETRIAL POLYPS**

Frolov V.G.<sup>1</sup>, Ter-Minasyan V.A.,<sup>2</sup> Bazikyan G.K.,<sup>2</sup> Mokatsyan H.G.,<sup>2</sup> Drampyan A.F.,<sup>2</sup> Manvelyan V.L.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Astghik Medical Center, Yerevan, Armenia  
<sup>2</sup>National Institute of Health named After Academician S. Avdalbekyan, Yerevan, Armenia

**Abstract**

Endometrial pathology occupies one of the leading positions in the structure of gynecological morbidity, is the most frequent cause serves as the most common cause of abnormal uterine bleeding and an indication for the majority of the intrauterine interventions. Endometrial pathology includes endometrial polyps (EP), which are usually benign formations, but in rare cases (2-13%) can lead to the development of endometrial adenocarcinoma and are considered one of the risk

Пожилой возраст, гиперэстрогения, гипертония и использование тамоксифена признаны обычными элементами риска развития ПЭ. Этиопатогенез ПЭ точно не выяснен, но считается, что определенные факторы, такие как сахарный диабет, гормональные факторы или артериальная гипертония, вносят значительный вклад. Диагностика ПЭ в основном проводится с помощью визуализации. ТВУЗИ является основным исследованием при ПЭ. Гистероскопическая резекция в настоящее время является «золотым стандартом» лечения этого заболевания. Гистерэктомия является окончательным лечением ЭП, но она требует разумных показаний и адекватного консультирования пациентки. Подавляющее большинство ПЭ являются доброкачественными, но они могут быть гиперпластическими, со злокачественными изменениями [62].

factors for uterine cancer.

The issues of the value of the various diagnostic s methods for diagnosing PE remain debatable.

Most researchers believe that in the presence of EP, it is advisable to remove them under hysteroscopy control (HS) following by the mandatory histological examination to exclude atypia and determine further tactics of patient management. The tactics of patient management depend on the established histological variant of the polyp. It is noted that polypectomy does not exclude the risk of relapse.

Currently, HS is considered as a gold standard for the diagnosis and treatment of polyps due to direct visualization of the uterine cavity. HS not only determines the characteristics of EP, but also makes it possible to immediately remove them in the see and treat mode.

**Keywords:** endometrial polyps, diagnostics, clinical picture, treatment

**ԷՆԴՈՄԵՏՐԻՈՒՄԻ ՊՈԼԻՊՆԵՐԻ ԱՆՏՈՐՈՇՄԱՆ և ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿՅՑ ՏԵՍԱԿԵՏԵՐԸ**

Ֆրոլով Վ.Գ.<sup>1</sup>, Տեր-Մինասյան Վ.Ա.,<sup>2</sup> Բազիկյան Գ.Կ.,<sup>2</sup> Մոկացյան Հ.Գ.,<sup>2</sup> Դրամյան Ա.Ֆ.,<sup>2</sup> Մանվելյան Վ.Ռ.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>«Աստղիկ» բժշկական կենտրոն, Երևան, Հայաստան  
<sup>2</sup>Հայաստանի Հանրապետության Առողջապահության նախարարության «Ավդալբեկյան Ս. Ավդալբեկյանի անվան առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

**Ամփոփագիր**

Էնդոմետրիումի պաթոլոգիան զբաղեցնում է առաջատար տեղերից մեկը գինեկոլոգիական հիվանդացության կառուցվածքում, հանդիսանալով արգանդի անորմալ արյունահոսությունների ամենատարածված պատճառն և ներարգանդային միջամտությունների մեծ մասի ցուցումը: Էնդոմետրիումի պոլիպները (ԷՊ) հանդիսանում են էնդոմետրիումի պաթոլոգիա, հիմանկանում բարորակ գոյացություններ են, սակայն հազվադեպ՝ 2-13% դեպքերում, կարող են հանգեցնել էնդոմետրիումի ադենոկարցինոմայի զարգացման, ինչպես նաև համարվում են ար-

գանդի քաղցկեղի ռիսկի գործոններից մեկը:

ԷՊ ախտորոշման տարբեր մեթոդների ախտորոշիչ արժեքը մնում է հակասական:

Հետազոտողների մեծամասնությունը կարծում է, որ ԷՊ առկայության դեպքում նպատակահարմար է հեռացնել դրանք հիստերոսկոպի (ՀՍ) հսկողության ներքո՝ պարտադիր հյուսվածաբանական հետազոտությամբ՝ ատիպիան բացառելու և հիվանդի վարման հետագա մարտավարությունը որոշելու համար: Հիվանդի վարման մարտավարությունը կախված է պոլիպի հայտնաբերված հիստոլոգիանից: Նշվում է, որ պոլիպեկտոմիան չի բացառում ռեցիդիվի ռիսկը:

Ներկայումս ՀՍ համարվում է ոսկե ստանդարտ պոլիպների ախտորոշման և բուժման համար՝ արգանդի խոռոչի անմիջական վիզուալացման շնորհիվ: ՀՍ ոչ միայն որոշում է ԷՊ բնութագիրը, այլև հնարավորություն է տալիս անմիջապես հեռացնել այն see and treat ռեժիմով («Տեսնում և բուժում են»):

**Հիմնաբառեր.** էնդոմետրիումի պոլիպներ, ախտորոշում, կլինիկա, բուժում

## Список литературы

1. Иванов ИА, Костюков КВ, Чернуха ГЕ. Дигностическая значимость ультразвукового исследования при различных видах патологии эндометрия в репродуктивном периоде. *Медицинский совет*. 2023; 17(5):22-28.
2. Габидуллина РИ, Смирнова ГА, Зарипова АШ, Валеева ЕВ, Шигабутдинова ТН, Сирматова ЛИ. Полипы эндометрия: состояние проблемы и предикция. *Практическая медицина*. 2023;21(2):21-25.
3. Хачатрян АС, Доброхотова ЮЭ, Ильина ИЮ, Казанцев СН. Современный взгляд на ведение пациенток с полипами эндометрия. *РМЖ. Мать и дитя*. 2024; 7(1): 35-40.
4. Жураев ИИ, Закирова НИ. Аномалии маточного кровотечения. In *Proceedings of International Conference on Scientific Research in Natural and Social Sciences*. 2024; 3(2):171-179.
5. Karena ZV, Mehta AD, Vikani S. Palm-COEIN classification for abnormal uterine bleeding: A study of its practical applicability and distribution of causes. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*. 2023; 14(6):681-684.
6. Оразов МР, Михалева ЛМ, Пойманова ОФ, Муллина ИА. Механизмы патогенеза эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста. *Обзор литературы. Гинекология*. 2022;24(4):246-250.
7. Lim JW, Simpson A, Shirreff L. Endometrial polyps. *CMAJ*. 2024;196(8):E265-E265.
8. Sahoo SS, Aguilar M, Xu Y et al. Endometrial polyps are non-neoplastic but harbor epithelial mutations in endometrial cancer drivers at low allelic frequencies. *Mod Pathol*. 2022;35(11):1702-1712.
9. Dao A, Pan C. Advances in the Study of Pathological Histology and Pathogenesis of Endometrial Polyps. *Current Research in Medical Sciences*. 2023;2(4):47-53.
10. Оразов МР, Михалева ЛМ, Пойманова ОФ. Гистероскопическая диагностика полипов эндометрия, ассоциированных с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2024; 12(S):141-147.
11. Кобаидзе ЕГ, Матвеева ЮН, Ширинкина ЕВ, Статных НВ, Пирожникова НМ. Клиническая характеристика пациенток с эндометриальными полипами в постменопаузе. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(3):255-265.
12. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:1-12.
13. Mansour T, Chowdhury YS. Endometrial Polyp. 2023 Apr 25. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32491756.
14. Vieira MD, Vitagliano A, Rossette MC, Albuquerque Neto LC, Gallo A, Sardo AD. Endometrial Polyps: Update Overview on Etiology, Diagnosis, Natural History and Treatment. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2022;49(10):232.
15. Ярин ГЮ, Люфт ЕВ, Вильгельми ИА. Опыт дифференцированного подхода к хирургическому лечению полипов эндометрия. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020; 1(121):78-83.
16. Tekin S, Ocal A, Sisman E, Bilginer C, Cetin A. Histological assessment of endometrial polyps resected by hysteroscopy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(8):3241-3250.
17. Саноев БА, Мухидова ГХ. Макро и микроскопические проявления полипа эндометрия. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*. 2022; 2(2):835-840.
18. Костюшов ВЕ, Арутюнян АФ, Гайдуков СН., Терскова Т.В. Особенности доплерометрических показателей при различных морфологических формах полипов эндометрия. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2018; 20(5):15-19.
19. Nicolae A, Preda O, Nogales FF. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. *Journal of clinical pathology*. 2011;64(2):97-106.
20. Jeon SJ, Lee JI, Lee M, Kim HS, Kim JW, Park NH, Song YS. Endometrial polyp surveillance in premenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Obstetrics and Gynecology Science*. 2017;60(1):26-31.
21. Kutuk MS, Goksedef BP. A postmenopausal woman developed a giant endometrial polyp during Raloxifene treatment. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011;31(7):672.
22. Ünal B, Doğan S, Karaveli FŞ, Şimşek T, Erdoğan G, Candaner I. Giant endometrial polyp in a postmenopausal woman without hormone/drug use and vaginal bleeding. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2014;1:518398.
23. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(1):152-156.
24. Kenny SL, McCluggage WG. Adenomyomatous polyp of the endometrium with prominent epithelioid smooth muscle differentiation: report of two cases of a hitherto undescribed lesion. *International Journal of Surgical Pathology*. 2014;22(4):358-363.
25. Malpica A, Euscher ED. *Biopsy interpretation of the uterine cervix and corpus: Second edition*. Wolters Kluwer Health Adis (ESP), 2014. 344 p.
26. Hui P. Endometrial polyp in postmenopausal women: an epicenter for the development of endometrial serous carcinoma. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2023;147(4):413-417.
27. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C et al. Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162(2):383-394.
28. Rouholamin S, Irannezhad P, Hashemi M. Comparison of Endometrial Polyp Characteristics in Transvaginal Sonography and Hysteroscopy in Predicting Endometrial Malignancies in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Advanced Biomedical Research*. 2024;13(1):27.
29. Озерская И.А. Стандартизация ультразвукового исследования органов малого таза у женщин. *Медицинская визуализация*. 2018;(5):84-93.
30. Клинические рекомендации Российское общество акушеров-гинекологов – Полипы эндометрия – 2023-2024-2025 (25.04.2023) – Утверждены Минздравом РФ. 16 с.
31. Rasekh Jahromi A, Ebadat H, Jokar M, Taghipour N, Rahmani V. Optimal Timing of Transvaginal Ultrasound to Diagnose Endometrial Polyps in Women with Abnormal Uterine Bleeding. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2024;14:1-8.
32. Maia H, Barbosa IC, Marques D, Calmon LC, Ladipo OA, Coutinho EM. Hysteroscopy and transvaginal sonography in menopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996;4(1):13-8.
33. Hassa H, Tekin B, Senses T, Kaya M, Karatas A. Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with



- symptomatology? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):718-21.
34. Sabry AS, Fadl SA, Szmigielski W, Alobaidely A, Ahmed SS, Sherif H, Yousef RR, Mahfouz A. Diagnostic value of three-dimensional saline infusion sonohysterography in the evaluation of the uterus and uterine cavity lesions. *Polish journal of radiology.* 2018;83:e482.
35. Nguyen PN, Nguyen VT. Additional value of Doppler ultrasound to B-mode ultrasound in assessing for uterine intracavitary pathologies among perimenopausal and postmenopausal bleeding women: a multicentre prospective observational study in Vietnam. *J Ultrasound.* 2023;26(2):459-469.
36. Meng Q, Ge N, Fan Y, Li L. Analysis of ultrasonic imaging changes and factors related to malignant transformation in postmenopausal patients with endometrial polyps. *American Journal of Translational Research.* 2024;16(7):3055.
37. Jang S, Hwang SO. The risk factors for premalignant and malignant endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women and trends over the past decade: A retrospective study in a single center, South Korea. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2024;295:118-23.
38. Аракелян АС, Гус АИ, Адамян ЛВ, Попрядухин АЮ, Бойкова ЮВ. Роль 3D-эхографической диагностики в выборе тактики реконструктивно-пластических операций при аномалиях развития матки и влагалища. *Проблемы репродукции.* 2021;27(4):32-42.
39. Yang J. Assessing Intracavitary Three-Dimensional Ultrasound for Endometrial Polyps Diagnosis. *Advances in Obstetrics and Gynecology Research.* 2023;1(3):44-9.
40. Эркинбаева ДЭ, Жуманиязов КА, Дусчанова ЗО. Внутриматочные патологии в структуре бесплодия женщин и значение гистероскопии в диагностике и лечении. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* 2023;4(6):684-689.
41. Ashmawy NE, Assar TM, Negm AA, Youssef YS. Ultrasound Findings versus Hysteroscopic Guided Endometrial Histopathological Findings in Women with Postmenopausal Bleeding. *Benha Medical Journal.* 2024; 41(4):185-196.
42. Ngo YG, Fu HC, Chu LC, Tseng CW, Chen CY, Lee CY, Ou YC. Specific hysteroscopic findings can efficiently distinguish the differences between malignant and benign endometrial polyps. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(1):85-90.
43. Shor S, Pansky M, Maymon R, Vaknin Z, Smorgick N. Prediction of Premalignant and Malignant Endometrial Polyps by Clinical and Hysteroscopic Features. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(7):1311-1315.
44. Ren H, Duan H, Wang S, Chang Y. Hysteroscopy Combined with Laser Vaporesction for Endometrial Polyps. *J Invest Surg.* 2022;35(10):1772-1778.
45. Zhao A, Du X, Yuan S, Shen W, Zhu X, Wang W. Automated detection of endometrial polyps from hysteroscopic videos using deep learning. *Diagnostics.* 2023;13(8):1409.
46. Kutlucan H, İşik G, Cevher Akdulum MF, Demirdağ E, Erdem Ö, Bozkurt N. Comparison of Two-Dimensional Transvaginal Ultrasound, Three-Dimensional Transvaginal Ultrasound and Hysteroscopy to Diagnose in Patients With Abnormal Uterine Bleeding: A Retrospective Observational Study. *Journal of Diagnostic Medical Sonography.* 2023;39(3):238-48.
47. Tuersun B, Zhang Q. Application of Vaginal Ultrasound and Hysteroscopy in the Diagnosis of Perimenopausal Endometrial Lesions. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2024; 51(6):128.
48. Raz N, Feinmesser L, Moore O, Haimovich S. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options - a review of literature. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies.* 2021;30(5):278-287.
49. Jadhav Riddhi, Ankita Yadav. A prospective comparative study of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy as diagnostic modalities in evaluation of abnormal uterine bleeding. *International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research.* 2023;12(2): 118-122.
50. Bougie O, Randle E, Thurston J, Magee B, Warshafsky C, Rittenberg D. Guideline No. 447: Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2024;46(3):102402.
51. Yuksel S, Tuna G, Celik HG, Salman S. Endometrial polyps: Is the prediction of spontaneous regression possible?. *Obstetrics and Gynecology Science.* 2021;64(1):114-21.
52. Gu F, Zhang H, Ruan S, et al. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women. *Fertil Steril.* 2018;109(3):493-500.
53. Tanos V, Berry KE, Seikkula J et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg.* 2017;43:7-16.
54. Yang JH, Chen CD, Chen SU, Yang YS, Chen MJ. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144857.
55. Kuzel D, Lisa Z, Fanta M, Zizka Z, Boudova B, Cindrova-Davies T, Mara M. Hysteroscopic management of endometrial polyps and submucous leiomyomas in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2022;31(4):615-619.
56. Ciscato A, Zare SY, Fadare O. The significance of recurrence in endometrial polyps: a clinicopathologic analysis. *Hum Pathol.* 2020;100:38-44.
57. Afatoonian A, Pezeshkpour Z, Mehrolhasani Y, Tabibnejhad N. The effect of misoprostol on the removal of endometrial polyps: A pilot clinical trial. *Int J Reprod Biomed.* 2022;20(6):461-468.
58. Worldwide AA. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2012;9(1):3-10.
59. Vitale SG, Buzzaccarini G, Riemma G et al. Endometrial biopsy: Indications, techniques and recommendations. An evidence-based guideline for clinical practice. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2023;52(6):102588.
60. Jee BC, Jeong HG. Management of endometrial polyps in infertile women: A mini-review. *Clin Exp Reprod Med.* 2021;48(3):198-202.
61. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Sardo ADS, Carugno J and From the Global Community of Hysteroscopy Guidelines Committee. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2021; 260:70-77.
62. Berceanu C, Cernea N, Căpitănescu RG, et al. Endometrial polyps. *Rom J Morphol Embryol.* 2022;63(2):323-334.

# К ВОПРОСУ О ВНУТРИМАТОЧНЫХ СПАЙКАХ

## Обзор литературы

Манвелян В.<sup>1,2\*</sup>, Тер-Минасян В.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Национальный институт здравоохранения, кафедра Репродукции человека (Ереван, Армения)

<sup>2</sup>Клиника репродуктивной медицины “Fertility Center”.

<sup>3</sup>Армяно-Американский центр здоровья

<sup>4</sup>Национальный институт здравоохранения, кафедра акушерства и гинекологии (Ереван, Армения)

Для корреспонденции:

e-mail: vahan.manvelyan@gmail.com

Մտրվածքը/Получено/Received 15.08.2024

Գրախոսվածքը/Рецензировано/Accepted 26.09.2024

Տպագրվածքը/Опубликовано/Published 15.10.2024

### Абстракт

Внутриматочные спайки, также известные как синдром Ашермана, представляют собой полосы рубцовой ткани, образующиеся внутри матки. Целью данной обзорной статьи является предоставление всестороннего обзора этиологии, диагностики, лечения и исходов внутриматочных спаек. В документе будут обсуждаться различные причины внутриматочных спаек, начиная от предыдущих операций на матке и заканчивая инфекциями. Для точной идентификации этих спаек будут освещены такие диагностические методы, как гистероскопия и методы визуализации. Кроме того, в статье будут рассмотрены различные доступные варианты лечения, включая гистероскопический адгезиолизис и гормональную терапию, для восстановления фертильности и регулярности менструального цикла у больных. Кроме того, в обзоре будут рассмотрены потенциальные осложнения, связанные с внутриматочными спайками, и подчеркнута важность своевременного вмешательства для смягчения неблагоприятных исходов.

**Ключевые слова:** Внутриматочные спайки, Ашерман, минимально инвазивная гистероскопия

### ВВЕДЕНИЕ

Внутриматочные спайки (ВМС), также известные как синдром Ашермана, представляют собой патологическое состояние, характеризующееся образованием фиброзной рубцовой ткани в полости матки. Эти спайки могут привести к различным репродуктивным и гинекологическим осложнениям, включая бесплодие, привычное невынашивание беременности и нарушения менструального цикла.

Внутриматочные спайки, вызывающие аменорею после выскабливания, были впервые описаны Фричем в 1894 году (1). Позже Джозеф Ашерман (2) в 1950 году описал историю 29 женщин с аменореей вследствие травмы полости матки.

Синдром Ашермана (СА) определяется наличием внутриматочных спаек или спаек в эндометрии с последующим риском гипоменореи/аменореи, снижения фертильности, потери беременности и аномальная плацентация. Термины «внутриматочные спайки» и «синдром Ашермана» часто используются взаимозаменяемо, хотя синдром требует таких признаков и симптомов, как боли, нарушения менструального цикла, бесплодие и т.д. при наличии внутриматочных спаек.

### ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Истинную распространенность внутриматочных спаек установить трудно, поскольку у пациентов часто не бывает никаких симптомов (3). Распространенность колеблется от 0,3% в качестве случайных находок у женщин, направленных на установку ВМС, до 21,5% у женщин с историей послеродового выскабливания (4). Число зарегистрированных случаев

увеличилось: с 1982 по 2008 год было зарегистрировано более 2500 случаев (5). Широкое распространение использования гистероскопии и улучшение методов визуализации с упором на выявление внутриутробной патологии, приводящая к более частому выявлению заболеваний, может быть важной причиной растущей распространенности.

Травматическое оголение базального слоя эндометрия до миометрия может привести к образованию постоянного рубца. Это наиболее частая причина внутриматочных спаек у женщин. В одном обзоре было выявлено 1856 женщин с внутриматочными спайками. Из коих 67% были подвергнуты выскабливанию из-за потерь в первом триместре, а 22% из-за послеродового кровотечения (6). В целом к общим этиологическим факторам относятся:

- 1. Послеродовое выскабливание** - является наиболее распространенной причиной ВМС, составляя примерно 90% случаев (7, 8).
- 2. Хирургические процедуры.** Исследования показывают, что у 3,6–45% женщин, перенесших эти процедуры, могут развиваться спайки (9,10).
- 3. Инфекции.** Известными инфекционными причинами ВУС являются туберкулез половых органов и воспалительные заболевания органов малого таза. Генитальный туберкулез, в частности, может привести к обширным спайкам и рубцеванию эндометрия (11, 12).
- 4. Другие факторы.** Также могут иметь значение врожденные аномалии матки, лучевая терапия и использование внутриматочной спирали. Например, исследования показывают, что травма, вы-

званная внутриматочной спиралью, может привести к образованию спаек у восприимчивых людей (13, 14). Патофизиология ВМС включает разрушение базального слоя эндометрия, что приводит к образованию фиброзной ткани как часть процесса заживления. Эта фиброзная ткань может пересекать полость матки, вызывая частичную или полную облитерацию.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина ВМС может варьироваться в зависимости от степени и локализации спаек:

- 1. Нарушения менструального цикла.** Аменорея, гипоменорея или дисменорея являются распространенными нарушениями менструального цикла, связанными с ВМС. Исследования сообщают, что до 88% женщин с ВМС испытывают ту или иную форму нарушения менструального цикла (15, 16).
- 2. Бесплодие.** ВМС являются значимой причиной вторичного бесплодия вследствие обструкции эндометрия дефективной васкуляризации и нарушения имплантации. Примерно у 43% женщин с ВМС наблюдается бесплодие (3, 17).
- 3. Привычное невынашивание беременности.** Спайки могут препятствовать имплантации эмбриона и развитию плаценты, что приводит к привычным выкидышам. Исследования показывают, что у женщин с ВМС риск привычного невынашивания беременности увеличивается на 10-15% (18, 19).
- 4. Боль в области таза.** Хроническая боль в области таза может возникать из-за растяжения матки и задержки менструальной крови. Около 20-30% женщин с ВМС сообщают о хронической боли в области таза (20).

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз ВМС в первую очередь основывается на клиническом подозрении, визуализации и гистероскопической оценке:

- 1. Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВЭ):** ТВС может выявить неровную слизистую оболочку эндометрия, синехии и уменьшение объема полости матки, хотя его чувствительность ограничена. Исследования показывают, что ТВС позволяет обнаружить ВМС примерно в 60-70% случаев [7, 21].
- 1. Гистеросальпингография (ГСГ):** ГСГ полезна для выявления дефектов внутриматочного наполнения и деформаций полостей, но может пропустить незначительные спайки. Сообщается, что чувствительность ГСГ для диагностики ИУА составляет около 75-80% (3, 8).
- 1. Магнитно-резонансная томография (МРТ):** МРТ также оценивалась на предмет диагностики внутриматочных спаек, но это дорогой метод с ограниченной доступностью и неизвестными диагностическими возможностями (22, 23).

- 1. Гистероскопия.** Прямая визуализация полости матки с помощью гистероскопии является золотым стандартом диагностики ВМС. Это позволяет проводить диагностику и лечение за один сеанс. Исследования подтверждают диагностическую точность гистероскопии почти на 100% (19, 20).

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Гистероскопия обычно требуется для определения локализации и тяжести внутриматочных спаек. Классификация процесса заболевания может иметь важное значение, поскольку степень тяжести определяла прогноз после лечения.

Для описания тяжести ВМС было предложено несколько систем классификации (20,24-29). Все они по-разному описательны и поэтому несопоставимы. Только две системы классификации включают симптомы СА (акушерский или менструальный анамнез). Три классификации являются описательными и состоят из трех стадий: минимальная/легкая, умеренная и тяжелая, основанная на гистероскопической оценке степени и типа спаек (пленочные, твердые/плотные (24,26,32). Авторы (25) описывают спайки как истмический, маргинальный, центральный и тяжелый. Бывшее Европейское общество гистероскопии (28) использовало четыре степени с подтипами (всего семь стадий), в то время как другие (27) используют шесть степеней, основанных на гистероскопии и ГСГ, с частотой послеоперационной беременности в качестве основного фактора. И наконец, другие исследователи (29) разработали сложную систему, включающую гистероскопическую оценку в сочетании с менструальным и акушерским анамнезом. Ни одна из используемых систем классификации не была проверена или проверена на предмет репродуктивной эффективности.

Чтобы получить достоверные данные для оценки лечения и профилактики, необходимо договориться и утвердить одну классификацию, которой пока нет. Идеальная классификация должна включать степень и тип спаек, а также историю фертильности; менструальный анамнез, по общему мнению, менее важен.

### ЛЕЧЕНИЕ

У женщин с бесплодием и с болезненной гипо/аменореей, показано лечение ВМС. При бесплодии, первоначальная цель лечения – восстановление нормальной полости матки покрытой эндометрием и свободными устьями маточных труб. Однако может потребоваться дальнейшее лечение бесплодия. Особенно в тех случаях, когда маточные трубы заблокированы. В случаях без бесплодия, когда задержка крови в полости матки приводит к циклическим болям, адекватный дренаж обязателен.

### ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА

Определенную роль играет выжидательная тактика, с давним исследованием (8) у женщин с аменореей с синдромом Ашермана наблюдались вы-

жидающе. Из них у 18 (78%) начались регулярные менструации через 1–7 лет (31). Фертильность также сообщается, что восстановились у 133 из 292 женщин (45,5%). Эти 32-летние данные не классифицируются ни по одной из вышесказанных систем. Хотя если судить только по описаниям, у многих из этих женщин была только цервикальная непроходимость и, следовательно, внутриматочные спайки могут считаться минимальными, с ожидаемым хорошим акушерским результатом.

### ВЫСКАБЛИВАНИЕ ПОЛОСТИ МАТКИ

До применения гистероскопии выполнялось слепое выскабливание полости матки с последующим применением пероральной терапии эстрогенами и установкой внутриматочной спирали (3). В обзоре женщин, получавших такое лечение, 1049 из 1250 (84%) сообщили возвращение нормальных менструаций, 540 из 1052 (51%) забеременели. У 142 из 559 (25%) были выкидыши и у 306 из 559 (55%) роды в срок. 50 из 559 (9%) родили преждевременно, а у 42 из них у 559 (9%) беременность осложнилась приращением плаценты. Поскольку гистероскопия не получила широкого распространения, у многих пациенток в этом обзоре наблюдались легкие спайки и более тяжелые случаи лечились с использованием открытой гистеротомии и рассечения. Поскольку слепая дилатация и выскабливание связаны с высоким риском перфорации матки и низкой вероятностью успеха (3), теперь его следует считать устаревшим.

### ГИСТЕРОСКОПИЧЕСКОЕ РАССЕЧЕНИЕ

Гистероскопическое рассечение спаек является основным методом лечения, включающий хирургическое рассечение спаек под контролем гистероскопии (8, 31). Систематический обзор показал, что уровень успеха восстановления нормальной менструации составляет 75–90%, а наступления беременности после лечения – 40–80% (32). Ввиду того, что качество гистероскопического оборудования с годами улучшилось, гистероскопическое лечение стало методом выбора (20,33). Так легкие пленочные спайки можно разделить с помощью кончика гистероскопа без использования энергии или ножниц (36). Разделение спаек начинается в центральной и безопасной части матки и движется латерально и к маточному дну. В лечении используются различные гистероскопические инструменты. Для иссечения спаек щипцы для биопсии, острые или тупые ножниц (24,34,35) и электроды с энергией типа монополярной диатермии биполярная диатермии или лазер (35-37). Осторожное рассечение с помощью электродов с энергией являются обязательными, так как энергия может разрушить здоровый базальный слой эндометрия. Монополярная диатермия с использованием гипотонических растворов связана с большим риском осложнений по сравнению с биполярной диатермией с физиологическим раствором и поэтому не рекомендуется в качестве лечения первого выбора (38).

Плотные спайки могут потребовать нескольких операций, при этом частота рецидивов варьируется, но в тяжелых случаях достигает 30% (7, 39).

### РЕЦИДИВЫ И ПРОФИЛАКТИКА

После первичного гистероскопического рассечения спаек происходит образование новых спаек наблюдается очень часто и несколько типов профилактики были изучены и предложены для их предотвращения. Послеоперационное ведение направлено на снижение риска реформирования спаек, частота которых может достигать 1/3 при легкой и умеренной спайках, и 2/3 с тяжелыми спайками. (20, 40–43)

Частота рецидивов связана со степенью спаек. Авторы (34) обнаружили 21–25% рецидивов при 1-2а степени, 29,1% при 3-й степени, 38,5% с 4-ой и 41,9% с 5-ой степенью, используя систему классификации бывшего Европейского общества Гистероскопии.

### ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ:

- Послеоперационная терапия эстрогенами часто назначается для стимуляции регенерации эндометрия и предотвращения образования спаек (22).
- Было показано, что терапия эстрогенами улучшает толщину эндометрия и уменьшает рецидивы спаек; исследования показывают, что частота рецидивов составляет около 10-20% при использовании в дополнение к хирургическому вмешательству [3, 30].

### ВНУТРИМАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА:

- Установка внутриматочных средств или баллонного катетера после операции помогает сохранить проходимость полости матки и предотвратить образование спаек (18, 19).
- Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что использование внутриматочных спиралей или баллонных катетеров в сочетании с терапией эстрогенами может снизить частоту рецидивов (4,20).

### АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ:

- Антибиотики, противовоспалительные средства и физические барьеры (например, гели гиалуроновой кислоты) могут использоваться дополнительно для снижения риска заражения и воспаления, что еще больше снижает частоту рецидивов [18, 21].
- Гели на основе гиалуроновой кислоты показали многообещающую способность снижать образование спаек, при этом исследования показали снижение частоты рецидивов примерно до 15% (19).

Однако единого мнения нет об оптимальных методах профилактики внутриматочных спаек. Фактически, два последних систематических обзора пришли к выводу, что ограниченное количество исследований имело низкое/очень низкое качество доказательств с

недостаточным размером выборки, значительной гетерогенностью и высоким риском предвзятости. Не было достаточных доказательств, подтверждающих эффективность какого-либо лечения для предотвращения спаек или улучшение уровней клинической беременности или показателей живорождения. (44, 45) В исследованиях, не включенных в эти обзоры, изучались лекарства, увеличивающие сосудистый кровоток эндометрия и исследовали роль стволовых клеток человека в регенерации эндометрия.

### ОСЛОЖНЕНИЯ

Аномальная плацентация является наиболее частым осложнением после гистероскопического лечения внутриматочных спаек. (3,20, 17, 41, 46, 47) Из 696 рождений, зарегистрированных после гистероскопического рассечения спаек, 17 беременностей протекали с аномальной плацентацией (5) Семь перипартальных гистерэктомий (20, 17, 48-51,55) и в этой группе пациентов зарегистрирована одна неонатальная смерть (51). Аналогично, отмечено, что преждевременные роды после хирургического лечения внутриматочных спаек были выявлены от 40% до 50%. (17, 41,46,47) Эти данные подчеркивают роль группы высокого акушерского риска после хирургического лечения синдрома Ашермана.

### БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Недавние исследования в области ИУА были сосредоточены на повышении точности диагностики, совершенствовании хирургических методов и изучении новых терапевтических подходов:

1. **Передовые методы визуализации.** Для лучшей

визуализации спаек исследуются усовершенствованные методы визуализации, такие как 3D-УЗИ и МРТ с контрастным усилением (53,54).

1. **Минимально инвазивные методы.** Инновации в гистероскопических инструментах и методах направлены на повышение точности и безопасности адгезиолизиса (55,56).

1. **Терапия стволовыми клетками.** Новые исследования показывают, что терапия стволовыми клетками может иметь потенциал для регенерации ткани эндометрия и восстановления функции матки в случаях тяжелой ИУА. Ранние клинические испытания продемонстрировали многообещающие результаты на животных моделях и ограниченных исследованиях на людях (57,58).

1. **Генная терапия.** Исследования генной терапии и молекулярного нацеливания обещают будущие терапевтические вмешательства. Экспериментальные исследования изучают использование технологий редактирования генов для модуляции механизмов восстановления эндометрия (47, 59).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутриматочные спайки представляют собой серьезную клиническую проблему, имеющую последствия для репродуктивного здоровья и качества жизни. Ранняя диагностика и соответствующее лечение имеют решающее значение для смягчения побочных эффектов внутриматочных спаек. Продолжающиеся исследования и достижения в области медицинских технологий продолжают улучшать наше понимание и лечение этого заболевания, вселяя надежду на улучшение результатов для пострадавших женщин.

ԱՐԳԱՆԴԻ ՆԵՐՍՈՒՄ ԳՏՆՎՈՂ ԿՊՈՒՄՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ.  
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱՎՆԱՐԿ

Մանվելյան Վ. Լ.<sup>1,2</sup>, Տեր Մինասյան Վ. Ա.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Մարդու վերարտադրության ամբիոն, Հայաստանի Հանրապետության Առողջապահության Ազգային Ինստիտուտ.

<sup>2</sup>Մարդու վերարտադրության կենտրոն “Fertility Center”.

<sup>3</sup>Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոն, Հայաստանի Հանրապետության Առողջապահության Ազգային Ինստիտուտ

### Ամփոփագիր

Ներարգանդային կալումները, որոնք նաև հայտնի են որպես Աշերմանի համախտանիշ, սպիացած հյուսվածքի շերտեր են, որոնք ձևավորվում են արգանդի ներսում: Այս վերանայման հոդվածը նպատակ ունի տրամադրել ներար-

գանդային կալումների պատճառաբանության, ախտորոշման, կառավարման և արդյունքների համապարփակ ակնարկ: Հոդվածում կքննարկվեն ներարգանդային կալումների տարբեր պատճառները՝ սկսած արգանդի նախորդ վիրահատություններից մինչև ինֆեկցիաներ: Ախտորոշման եղանակները, ինչպիսիք են հիստերոսկոպիան և պատկերման այլ մեթոդները, կընդգծվեն այս ախտաբանության ճշգրիտ ախտորոշման համար: Բացի այդ, հոդվածում կքննարկվեն բուժման տարբերակներ, ներառյալ հիստերոսկոպիկ ադիզիոլիզը և հորմոնալ թերապիան՝ վնասված անձանց պտղաբերությունը և դաշտանային կանոնավորությունը վերականգնելու համար: Ավելին, վերանայումը կանդրադառնա ներարգանդային սոսնձման հետ կապված հնարավոր բարդություններին եվս և կընդգծի ժամանակին միջամտության կարևորությունը՝ բացասական հետևանքները մեղմելու համար:

### ON THE ISSUE OF INTRAUTERINE ADHESIONS: A LITERATURE REVIEW

Manvelyan V.L.1,2, Ter Minasyan V.A. 3

1.Department of Human Reproduction, National Institute of Health, Republic of Armenia

2. Human Reproduction Center “Fertility Center”. 3. Department of Obstetrics and Gynecology, National Institute of Health, Republic of Armenia

### Abstract

Intrauterine adhesions, also known as Asherman’s syndrome, are bands of scar tissue that form within the uterus. This review article aims to provide a comprehensive overview

of the etiology, diagnosis, management, and outcomes of intrauterine adhesions. The document will discuss the various causes of intrauterine adhesions, ranging from previous uterine surgeries to infections. Diagnostic modalities, such as hysteroscopy and imaging techniques, will be highlighted for accurate identification of these adhesions. Additionally, the article will delve into the different treatment options available, including hysteroscopic adhesiolysis and hormonal therapy, to restore fertility and menstrual regularity in affected individuals. Furthermore, the review will address the potential complications associated with intrauterine adhesions and emphasize the importance of timely intervention to mitigate adverse outcomes.

### Список литературы

1. Fritsch H. Ein fall von volligen Schwund Der Gebärmutterhohle nAch Auskratzung. Zentralbl Gynaekol. 1894;18:1337–1342.
2. Asherman JG. Traumatic intra-uterine adhesions. J Obstet Gynaecol Br Emp. 1950;57(6):892–896.
3. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome—one century later. Fertil Steril. 372 2008;89(4):759-79.
4. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. J Minim Invasive Gynecol. 2010;17(5):555- 69.
5. Al-Inany H. Intrauterine adhesions. An update. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001;80(11):986-93.
6. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. Fertil Steril. 1982;37(5):593-610
7. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intrauterine Adhesions. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24(5):695-705.
8. March CM. Management of Asherman’s syndrome. Reprod Biomed Online. 2011;23(1):63-76.
9. Grynnerup AG, Lindenberg S. Intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: what is the optimal treatment? Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97(9):1063-1071.
10. ACOG Practice Bulletin No. 201: Intrauterine Adhesions. Obstet Gynecol. 2019;133(5):e149-e160.
11. Reddy J, Acharya N. Genital tuberculosis: a neglected disease in reproductive health. Obstet Gynaecol. 2017;19(1):12-15.
12. Greenbaum MD, Lurie S, Appelman Z. Intrauterine adhesions: a comparison of two diagnostic modalities. Obstet Gynecol. 2013;202(3):202.e1-202.e3.
13. Makris N, Kourtis A, Drakakis P. Asherman’s syndrome:

- current perspectives on diagnosis and management. Int J Womens Health. 2018;10:191-199.
14. Adesiyun AG, Ameh CA, Eka A. Risk factors for intrauterine adhesions in Zaria, Nigeria. Niger J Clin Pract. 2011;14(2):202-204.
15. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. Fertil Steril. 1982;37(5):593-610.
16. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, et al. Fertility and obstetrical outcomes after hysteroscopic management of severe Asherman syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(9):1104-1109.
17. Zikopoulos KA, Kolibianakis EM, Platteau P, et al. Live birth rate after hysteroscopic adhesiolysis and subsequent fertility treatment in patients with severe Asherman’s syndrome. J Minim Invasive Gynecol. 2004;11(2):104-108.
18. hccu R, Onalan G. Optimal management of Asherman syndrome. Int J Womens Health. 2014;6:689-698.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012;98(5):1103-1111.
20. Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome. Am J Obstet Gynecol. 1988;158(6 Pt 1):1459-1470.
21. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. Fertil Steril. 2000;73(2):406-411.
22. Letterie GS, Haggerty MF. Magnetic resonance imaging of intrauterine synechiae. Gynecol 443 Obstet Invest. 1994;37(1):66-8.

23. Bacelar AC, Wilcock D, Powell M, Worthington BS. The value of MRI in the assessment of traumatic intra-uterine adhesions (Asherman's syndrome). *Clin Radiol*. 1995;50(2):80-3.
24. March CM, Israel R, March AD. Hysteroscopic management of intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;130(6):653-657.
25. Hamou J, Salat-Baroux J, Siegler AM. Diagnosis and treatment of intrauterine adhesions by microhysteroscopy. *Fertil Steril*. 1983;39(3):321-326.
26. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 1988;49(6):944-955.
27. Donnez J, Nisolle M. Hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine adhesions (Asherman syndrome). In: Donnez J, editor. *Atlas of Laser Operative Laparoscopy and Hysteroscopy*. London, UK: Parthenon Publishing Group; 1994:305-322.
28. Wamsteker K. Diagnostic hysteroscopy: technique and documentation. In: Sutton CD, Diamond M, editors. *Endoscopic Surgery for Gynecologists*. London, UK: WB Saunders; 1998:511-524.
29. Nasr AL, Al-Inany HG, Thabet SM, Aboulghar M. A clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(3):178-181.
30. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril*. 1982;37:593-610.
31. Greenbaum MD, Lurie S, Appelman Z. Intrauterine adhesions: a comparison of two diagnostic modalities. *Obstet Gynecol*. 2013;202(3):202.e1-202.e3.
32. Makris N, Kourtis A, Drakakis P. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health*. 2018;10:191-199.
33. Sugimoto O. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(5):539-547.
34. Hanstede MMF, van der Meij E, Goedemans L, Emanuel MH. Results of centralized Asherman surgery, 2003-2013. *Fertil Steril*. 2015; 104(6):1561-1568.
35. Fernandez H, Gervaise A, de Tairac R. Operative hysteroscopy for infertility using normal Saline solution and a coaxial bipolar electrode: a pilot study. *Hum Reprod*. 2000;15(8):1773-1775.
36. Newton JR, Mackenzie WE, Emens MJ, Jordan JA. Division of uterine adhesions (Asherman's syndrome) with the Nd-YAG laser. *Br J Obs Gyn*. 1989;96(1):102-104.
37. Chapman R, Chapman K. The value of two stage laser treatment for severe Asherman's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(12): 1256-1258.
38. Istre O, Bjoennes J, Naess R, Hornbaek K, Forman A. Post-operative cerebral oedema after transcervical endometrial resection and uterine irrigation with 1.5% glycine. *Lancet*. 1994;344(8931):1187-1189.
39. Adesiyun AG, Ameh CA, Eka A. Risk factors for intrauterine adhesions in Zaria, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2011;14(2):202-204.
40. Surgery AEG. AAGL Practice Report: Practice Guidelines on Intrauterine Adhesions Developed in Collaboration With the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). *J Minim Invasive Gynecol*. 2017
41. Capella-Allouc S, Morsad F, Rongieres-Bertrand C, Taylor S, Fernandez H. Hysteroscopic treatment of severe Asherman's syndrome and subsequent fertility. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1230-3.
42. Preutthipan S, Linasmita V. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility. *J Obstet 517 Gynaecol Res*. 2003;29(1):33-7.
43. Siegler A.M VRF. Therapeutic hysteroscopic procedures. *Fertil Steril*. 1988;50:pp. 685-701.
44. Healy MW, Schexnayder B, Connell MT, Terry N, DeCherney AH, Csokmay JM, et al. Intrauterine adhesion prevention after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):267-75 e7.
45. Bosteels J, Weyers S, Kasius J, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(11):CD011110
46. Protopapas A, Shushan A, Magos A. Myometrial scoring: a new technique for the management of severe Asherman's syndrome. *Fertil Steril*. 1998;69(5):860-4.
47. McComb PF, Wagner BL. Simplified therapy for Asherman's syndrome. *Fertil Steril*. 1997;68(6):1047-50.
48. Thomson AJ, Abbott JA, Kingston A, Lenart M, Vancaillie TG. Fluoroscopically guided synechiolysis for patients with Asherman's syndrome: menstrual and fertility outcomes. *Fertil Steril*. 2007;87(2):405-10.
49. Karande V, Levrant S, Hoxsey R, Rinehart J, Gleicher N. Lysis of intrauterine adhesions using gynecoradiologic techniques. *Fertil Steril*. 1997;68(4):658-62.
50. Deaton JL, Maier D, Andreoli J, Jr. Spontaneous uterine rupture during pregnancy after treatment of Asherman's syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(5 Pt 1):1053-4. 594 99. 59.
51. Friedman A, DeFazio J, DeCherney A. Severe obstetric complications after aggressive treatment of Asherman syndrome. *Obstet Gynecol*. 1986;67(6):864-7.
52. Katz Z, Ben-Arie A, Lurie S, Manor M, Insler V. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in Asherman's syndrome. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1996;41(5):462-5.
53. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):262-278.
54. Roy KK, Baruah J, Sharma JB, et al. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(2):355-361.
55. Salma U, Xue M, Md Sayed AS, et al. Efficacy of intrauterine balloon dilatation in preventing intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):1085-1092.
56. Santamaria X, Isaacson K. Simultaneous laparoscopy and hysteroscopy for severe Asherman's syndrome: an approach to preserve the uterine architecture. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1510-1514.
57. Johary J, Xue M, Zhu X, et al. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(1):44-54.
58. Guida M, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, et al. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1461-1464.
59. Taskin O, Sadik S, Onoglu A, et al. Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000;7(3):351-354.

PREPROOF

PREPROOF

PREPROOF



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

ՄԱՐԴՈՒ ԿԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ  
ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՏԵՍԱԿԵՏԵՐԸ

GENETIC ASPECTS OF HUMAN REPRODUCTION

# CASE REPORT: PREIMPLANTATION GENETIC TESTING AS A BASIS FOR PARENTAL KARYOTYPE CORRECTION

Musatova E.<sup>1,2\*</sup>, Blagodatskikh K.<sup>1</sup>, Shilova N.<sup>2</sup>, Markova Zh.<sup>2</sup>, Minzhenkova M.<sup>2</sup>, Kaimonov V.<sup>1</sup>, Pomerantseva E.<sup>1</sup>, Isaev A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Center of Genetics and Reproductive Medicine "GENETICO" PJS (Moscow, Russia)

<sup>2</sup> Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Corresponding Author:  
e-mail: musatova@genetico.ru

Երկրայացվեց/Получено/Received 17.06.2024  
Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 27.08.2024  
Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## INTRODUCTION

Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) allows to select embryos with the best potential to further development and to increase the IVF efficiency. Chromosomal abnormalities are the most common genetic cause of infertility (Guo et al., 2016). The most frequent structural chromosome rearrangements in the general population and patients with infertility are autosomal reciprocal translocations (De Sutter et al., 2012). Chromosomal imbalance is the main cause of unsuccessful outcomes of embryo transfer: the implantation failures and miscarriages (Montag et al., 1997; Margalioth et al., 2006). Researchers have noted the increased chromosomal structural abnormalities frequency in patients with repeated implantation failures (Raziel et al., 2002; Coughlan et al., 2013).

Preimplantation testing of 23 chromosome pairs by methods based on comparative genomic hybridization, SNP analysis, or next generation sequencing (NGS) allow to reveal aneuploidy as well as segmental gains or losses within the resolution of the method. The comprehensive chromosome screening using methods capable

## Abstract

**Objective:** To describe some cases of preimplantation genetic testing (PGT) for chromosomal abnormalities; this can allow one to correct the parental karyotype.

**Methods:** PGT for chromosomal abnormalities in embryos obtained by in vitro fertilization (IVF) was performed by microarray comparative genomic hybridization (aCGH) and by next generation sequencing (NGS).

**Results:** In all four cases, a nonrandom character of embryo chromosomal imbalance was observed. The chromosomal abnormalities revealed in embryos allowed one to suspect the occurrence of different chromosomal rearrangements in parental karyotypes, namely, reciprocal translocations (cases i, ii and iv) and the complex chromosomal rearrangement (case iii). The subsequent patient karyotype analysis allowed us to identify the insertion in one case and reciprocal translocations in three other cases. At the moment of embryo testing, two couples had no information about their own karyotypes (cases i and ii), whereas in case iv, it was known that female patient had a normal female karyotype, but PGT results allowed to identify maternal reciprocal translocation. In case iii, it was known that the female patient had a reciprocal translocation, nevertheless, the PGT results served as a basis for an additional testing which revealed the complex chromosomal rearrangement.

**Conclusion:** The results of preimplantation genetic testing for aneuploidy can serve as a basis for parental karyotype analysis and its correction.

**Keywords:** case report, preimplantation genetic testing, karyotype, pregnancy, aneuploidy.

of detecting segmental rearrangements allow to reveal random chromosomal imbalance in embryos at the preimplantational stage of development and also to detect the segregation of parental chromosome rearrangement in embryos. As a rule the balanced chromosome rearrangements carriers have no specific phenotypic features; however they have an increased unbalanced gametes formation risk. Thus, if one partner in the couple has a chromosome rearrangement there is an increased chromosomal abnormalities risk in embryos. In the case when one partner is a carrier of translocation, there is an increased risk of forming gametes having duplications and deletions of chromosome regions corresponding to the translocated regions.

The PGT results of chromosomal changes in embryos should correspond to parental karyotypes. Occasionally, the PGT findings in embryos make the patient karyotype questionable. We report four cases of chromosomal abnormalities revealed in embryos which allowed us to suspect different chromosomal rearrangements in parental karyotypes.

## CASES PRESENTATION

**Case i.** The couple was directed to IVF-PGT due to the advanced maternal age and repeated implantation failures. One IVF cycle was performed and five embryos were biopsied for comprehensive chromosomal screening using aCGH (24sure, Illumina). There was no information about the karyotype of the patient.

**Case ii.** The PGT-A indication for the couple was the maternal age. One IVF cycle was performed and four embryos were biopsied for PGT by NGS (Veriseq, Illumina).

**Case iii.** The couple was directed to IVF-PGT due to the maternal balanced reciprocal translocation. The same result of maternal karyotype analysis performed in two independent laboratories was obtained: 46,XX,t(4;13)(p14;q34). Two IVF cycles were performed and nine embryos were biopsied for PGT by aCGH (24sure+, Illumina).

**Case iv.** Due to infertility a standard peripheral blood lymphocyte culture cytogenetic study was performed for both partners and the obtained results were 46,XX and 46,XY,inv(10)(p11.2q22). The PGT indication for the couple was paternal pericentric inversion of chromosome 10. Two IVF cycles were performed and four embryos were biopsied for PGT by NGS (Veriseq, Illumina).

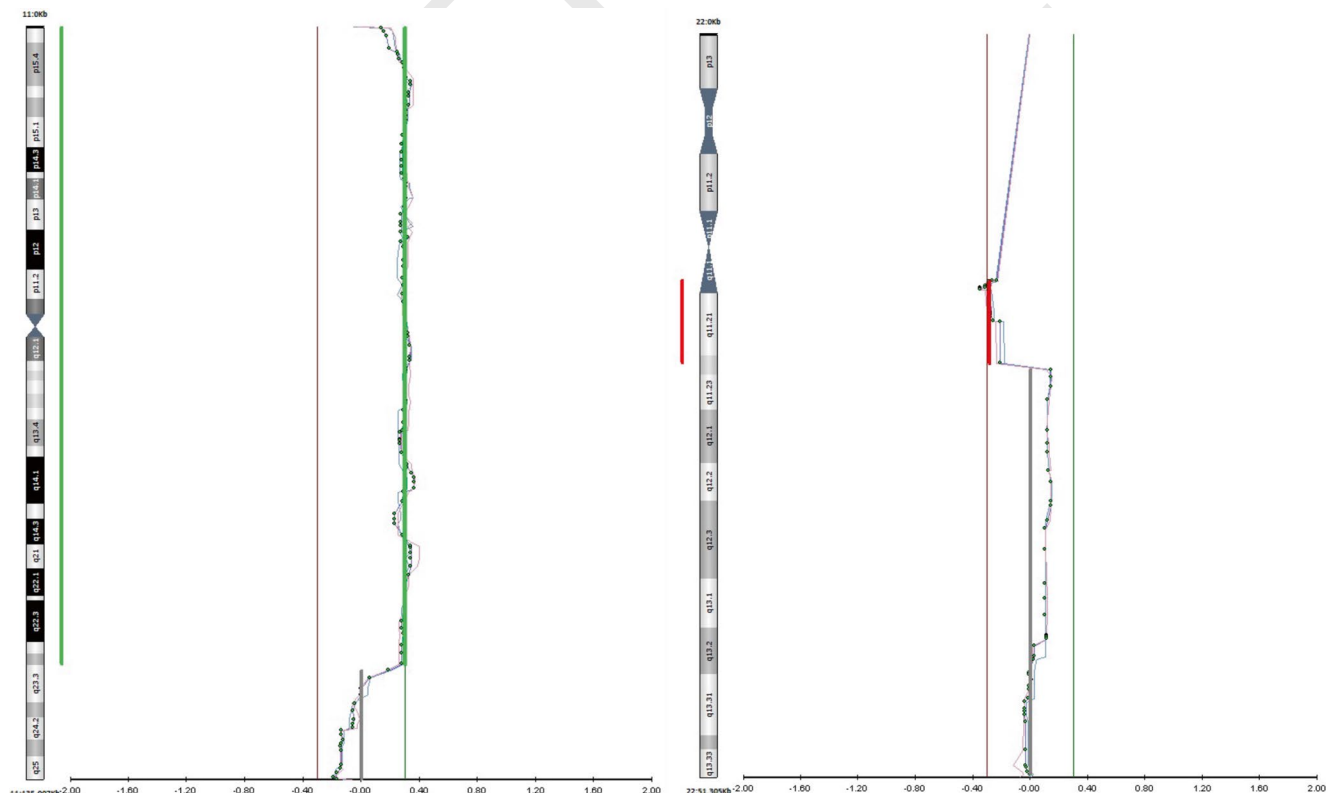
## MATERIALS AND METHODS

PGT-A of embryos obtained by in vitro fertilization (IVF) were performed by microarray comparative

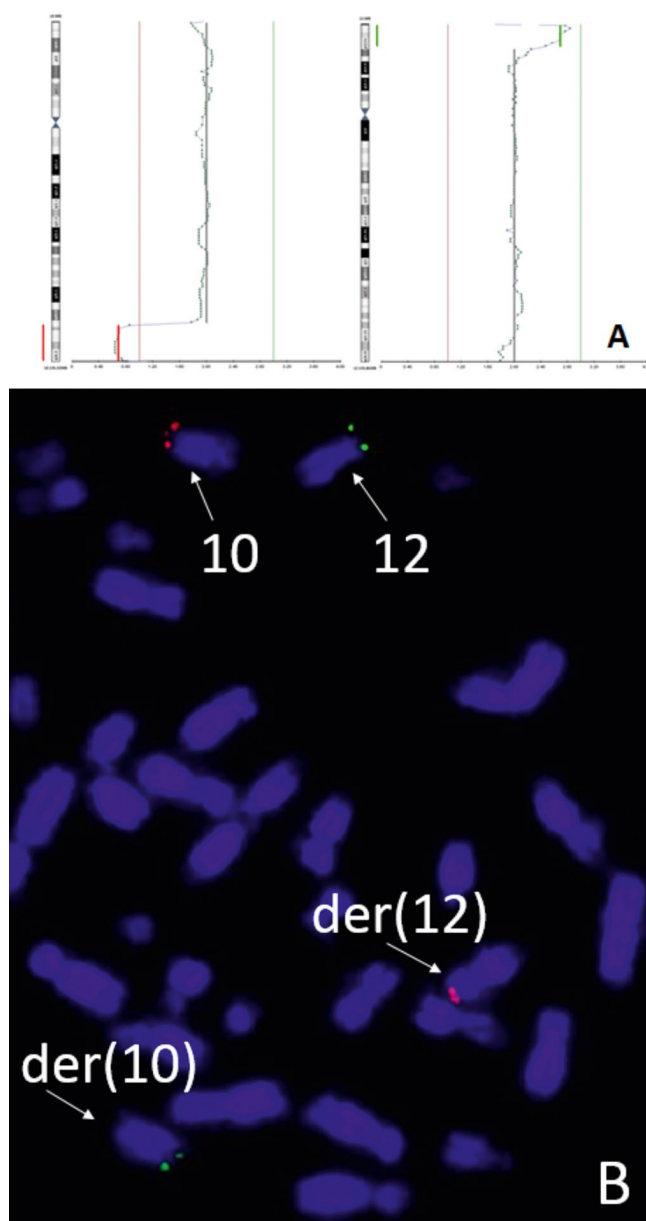
genomic hybridization (aCGH) using microarrays with different resolution (24sure+/24sure, Illumina) (cases i and iii) and by NGS (VeriSeq, Illumina) (case ii and iv). The choice of microarray resolution was determined by the indication for preimplantation testing. The trophoctoderm biopsy was performed at 5-6 day of embryo development. The parental karyotype detection was performed by fluorescence in situ hybridization (FISH) (cases ii, iii and iv) and parental karyotype analysis was performed by standard cytogenetic study of peripheral blood lymphocyte culture (case i). The informed consent was obtained from all individuals included in the study.

## RESULTS

**Case i.** The couple was directed to IVF-PGT due to the advanced maternal age and repeated implantation failures. One IVF cycle was performed and five embryos were biopsied for comprehensive chromosomal screening using aCGH (24sure, Illumina). There was no information about the karyotype of the patient. The PGT results for chromosomal abnormalities are shown in Fig. 1 and Supplemental table 1. In the case of samples T8 and T11, fertilization was achieved using the donor sperm and random aneuploidies were detected in these two samples. In the remaining three samples, segmental rearrangements were detected as duplications and deletions of chromosomes 11 and 22 regions. These PGT results allowed to suspect that one partner in the couple appeared to be the reciprocal translocation carrier. A standard cytogenetic study of peripheral blood lymphocyte culture of both partners was performed. The couple karyotypes were identified as 46,XX and 46,XY,t(11;22)



**Figure 1.** Chromosomes 11 and 22 profiles for trophoctoderm biopsy sample T1 (case i).



**Figure 2.** Case ii. The PGT results for chromosomes 10 and 12 of trophoctoderm biopsy sample T2 and the FISH analysis using maternal cultured lymphocytes: (A), chromosomes 10 and 12 profiles for trophoctoderm biopsy sample T2; (B), subtelomeric probes for q-arm (red) of chromosome 10 and p-arm (green) of chromosome 12 of maternal cultured lymphocytes (the FISH analysis).

(q23.3;q13). Thus, the paternal reciprocal translocation between chromosomes 11 and 22 was detected.

**Case ii.** The PGT-A indication for the couple was the maternal age. One IVF cycle was performed and four embryos were biopsied for PGT by NGS. The preimplantation testing results for chromosomal abnormalities are shown in Fig. 2A and Supplemental table 2. All four samples contained the repeated segmental arrangements as chromosomes 10 and 12 distal regions deletions/duplications. A nonrandom pattern of segmental losses and gains allowed one to suspect that

one partner in the couple appeared to be the reciprocal translocation carrier. The patients' karyotypes were normal: a standard cytogenetic study of peripheral blood lymphocyte culture was performed for both partners and the results obtained were 46,XX and 46,XY. FISH analysis was recommended to the couple. The reciprocal translocation between chromosomes 10 and 12 was detected by maternal cultured lymphocytes FISH analysis (Fig.2B).

**Case iii.** The couple was directed to IVF-PGT due to the maternal balanced reciprocal translocation. The same result of maternal karyotype analysis performed in two independent laboratories was obtained: 46,XX,t(4;13)(p14;q34). Two IVF cycles were performed and nine embryos were biopsied for PGT by aCGH (24sure+, Illumina). The PGT results are shown in Supplemental table 3. Seven samples out of nine were abnormal while all abnormal samples contained segmental deletions or duplications of the chromosome 4 interstitial region. An analysis of chromosomal profiles in embryos has revealed chromosome 4 segmental rearrangements with the malsegregation pattern which is not typical for translocation since the quantitative imbalance was observed in the chromosome 4 interstitial region but not in the telomeric region (Fig. 3). In addition, a small number of normal embryos were observed in both IVF cycles. These findings allowed to question the karyotype structure accuracy. The FISH analysis was performed using maternal cultured lymphocytes which confirmed the fact that the female patient had complex chromosomal rearrangement: the chromosome 4 p-arm part interchromosomal insertion into chromosome 13 q-arm and the chromosome 4 pericentric inversion (Fig. 4).

**Case iv.** Due to infertility a standard peripheral blood lymphocyte culture cytogenetic study was performed for both partners and the obtained results were 46,XX and 46,XY,inv(10)(p11.2q22). The PGT indication for the couple was paternal pericentric inversion of chromosome 10. Two IVF cycles were performed and four embryos were biopsied for PGT by NGS. All four samples were abnormal and three of four samples contained the repeated segmental arrangements as chromosomes 2 and 12 distal regions deletions/duplications. Chromosome 2 segmental abnormalities were as small as 3,3 Mb and didn't conclude in clinical results (Supplemental table 4). A nonrandom pattern of segmental losses and gains allowed to suspect that one partner in the couple appeared to be the reciprocal translocation carrier. FISH analysis was recommended to the couple. The maternal cultured lymphocytes reciprocal translocation between chromosomes 2 and 12 was detected by FISH analysis (Fig.5).

## DISCUSSION

The presented cases differ by PGT indications, initial information about parental karyotypes, and methods

of embryo analysis; however, they were combined by a key role of the embryo genetic testing performed. In all these cases, the use of PGT-A not only allowed to obtain information about the embryos possessing the highest potential for further development but also determined the necessity of patient karyotype study. The embryos that turned out to be unusable for the em-

bryo transfer due to the chromosomal imbalance provided valuable information about the possible parental chromosomal rearrangement and its segregation. The nonrandom character of chromosomal abnormalities in the embryo samples studied by PGT should be noticed since it can be the indication for a patient karyotype analysis. In addition to the mere fact of chromosomal

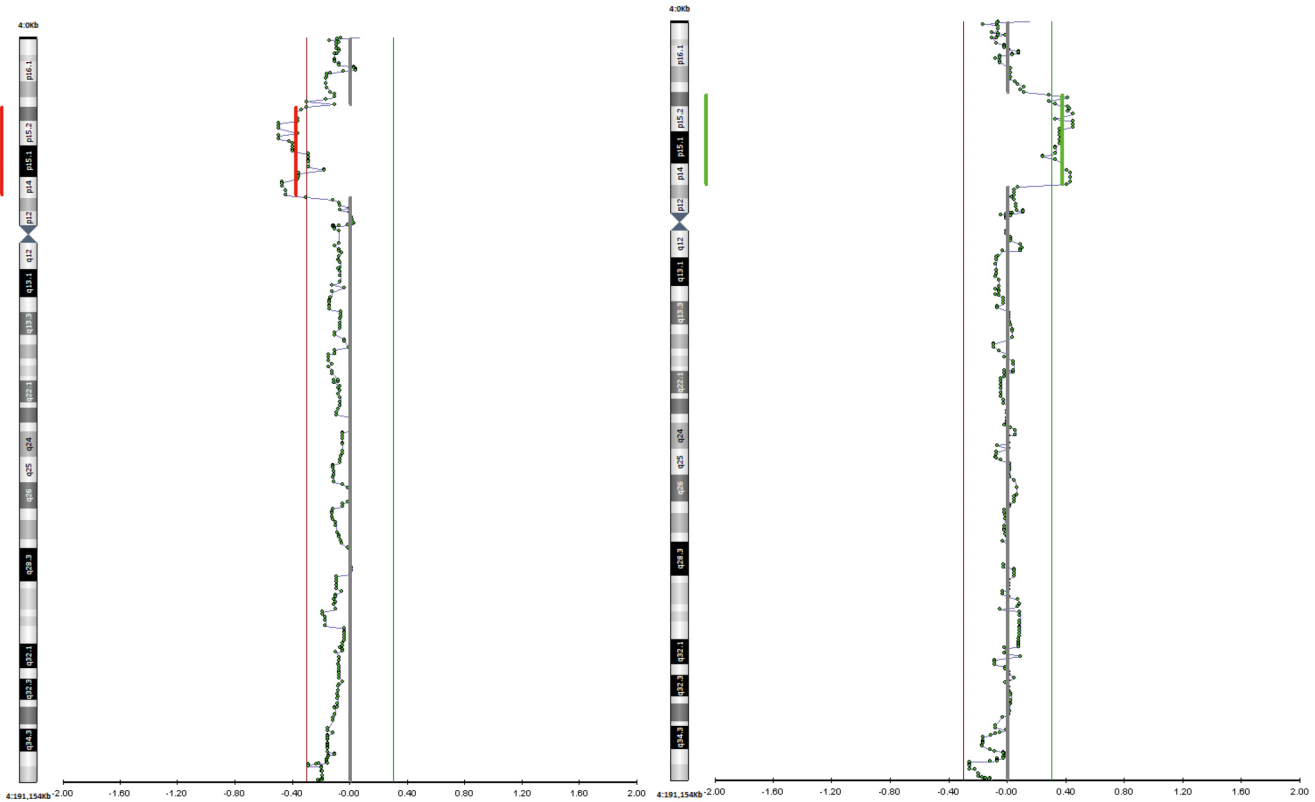


Figure 3. Chromosome 4 profile for samples T1 and T2 from the IVF cycle N1 (case iii).

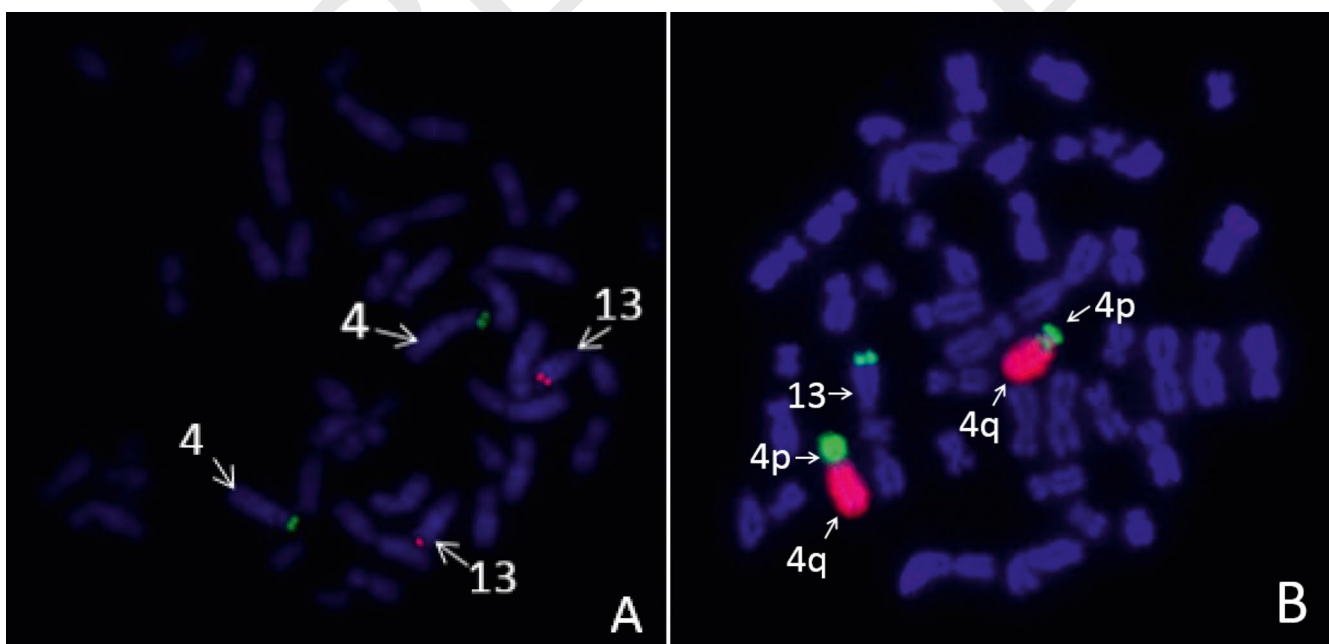
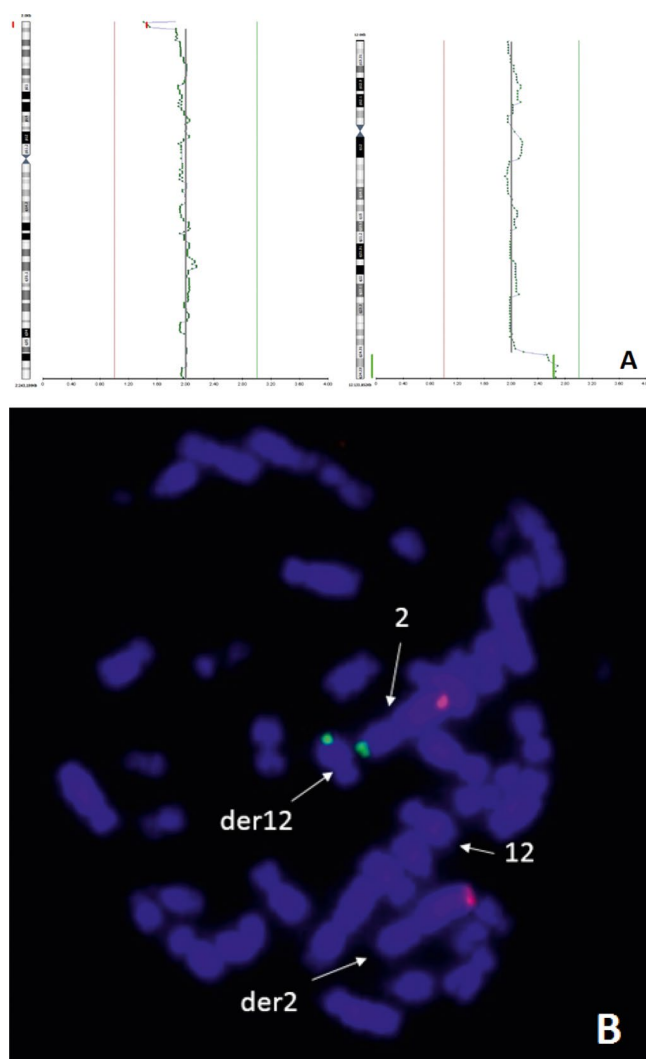


Figure 4. Results of the FISH analysis using maternal cultured lymphocytes (case iii). A, subtelomeric probes for p-arm (green) of chromosome 4 and q-arm (red) of chromosome 13. B, arm-specific probes for q-arm (red) and p-arm (green) of chromosome 4.



**Figure 5.** Case iv. The PGT results for chromosomes 2 and 12 of trophoctoderm biopsy sample and the FISH analysis using maternal cultured lymphocytes: A, chromosomes 2 and 12 profiles for trophoctoderm biopsy sample; B, subtelomeric probes for q-arm (red) and p-arm (green) chromosome 2 on maternal cultured lymphocytes.

#### ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ КАК ОСНОВАНИЕ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ КАРИОТИПА РОДИТЕЛЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Елизавета Мусатова<sup>1,\*</sup>, Константин Благодатских<sup>1</sup>, Надежда Шилова<sup>2</sup>, Жанна Маркова<sup>2</sup>, Марина Минженкова<sup>2</sup>, Владимир Каймонов<sup>1</sup>, Екатерина Померанцева<sup>1</sup>, Артур Исаев<sup>1</sup>

##### Аннотация

**Цель:** в статье приведено описание нескольких клинических случаев, когда результаты преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) на хромосомные аномалии позволили заподозрить родительскую хромосомную перестройку или уточнить особенности кариотипа родителя.

**Методы:** ПГТ на хромосомные аномалии проводилось на образцах биопсии трофэктодермы эмбрионов, полученных методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). ПГТ было выполнено с использованием сравнительной геномной гибридизации на чипах (aCGH) и секвенирования

imbalance nonrandom character in the studied embryo samples, it is important to notice the suggested segregation patterns of the parental chromosomal rearrangements. In the case iii, before performing the IVF cycle and PGT, it was known that the female partner has the structural chromosomal rearrangement. Nevertheless, the segregation pattern revealed by PGT was untypical for reciprocal translocation, which allowed to establish the correct karyotype and to define the genetic risks, as well as to explain the unexpectedly high portion of abnormal embryos for the couple whose age was less than 35 years since insertions bear the highest reproductive risk compared with translocations.

PGT is not only the precise method for aneuploidy testing but also has a potential to improve karyotype diagnostics for the couple. Some patients enter the IVF programs having no information about their karyotypes. However, even in the case when parental karyotypes were known and no pathology was revealed, we can not exclude the occurrence of submicroscopic structural rearrangements. NGS and aCGH methods that are used for PGT to detect chromosomal abnormalities have the resolving power that allows to reveal the quantitative chromosomal abnormalities from the parental chromosomal rearrangements which are too small to be detected by the standard cytogenetic analysis. It is extremely important to take into account the embryo chromosomal rearrangements pattern obtained by PGT. In some cases, the PGT results can serve as a basis for karyotyping patients (Sundheimer et al., 2018). Otherwise, the karyotype revision may be recommended (Frumkin et al., 2017). In the case, when the cytogenetic diagnosis for the couple is already established, the embryo chromosomal profiles should correspond to the parental karyotypes. The PGT findings can help to identify the carriers of chromosomal rearrangements among the IVF patients. Thus, the correct information about the patient karyotype can allow us to identify offspring genetic risks and to explain the couple's infertility cause.

нового поколения (NGS). Уточнение кариотипов родителей проводилось с помощью стандартного цитогенетического исследования, FISH-анализа

**Результаты:** Во всех четырех случаях проведения ПГТ при анализе хромосомных профилей образцов трофэктодермы наблюдался неслучайный паттерн хромосомного дисбаланса. Хромосомные аномалии, выявленные в эмбрионах, позволили предположить наличие различных хромосомных перестроек в кариотипах родителей, а именно реципрокных транслокаций (случаи i, ii и iv) и сложной хромосомной перестройки (случай iii). Последующий анализ кариотипов пациентов позволил выявить инсерцию в одном случае и реципрокные транслокации в трех других. На момент тестирования эмбрионов две пары не имели информации о своих кариотипах (случаи i и ii), в то время как в случае iv было известно, что у пациентки нормальный женский кариотип, однако результаты ПГТ позволили выявить материнскую реципрокную транслокацию. В случае iii было известно, что у пациентки реципрокная транслокация, однако результаты PGT послужили основой для

уточнения ее кариотипа, в результате чего была выявлена сложная хромосомная перестройка.

**Заключение:** Результаты преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии могут служить основой для уточнения кариотипов родителей. При анали-

зе результатов ПГТ крайне важно обращать внимание на наличие закономерностей в наблюдаемом хромосомном дисбалансе, что может повлиять на ход медико-генетического консультирования пациентов и рекомендации врача по итогам проведенного протокола ЭКО с ПГТ.

**ՆԱԽԱԽՄՂԱՆՏԱՑԻՈՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԹԵՍԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒ ՈՐՊԵՍ ՀԻՄՔ ԾՆՈՂՆԵՐԻ ԿԱՐԻՈՏԻՊԻ ՃՇՐՏՄԱՆ ՀԱՄԱՐ: ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊՔԵՐ**

**Ելիզավետա Մուսատովա<sup>1,2\*</sup>, Կոնստանտին Բլազոդատսկիխ<sup>1</sup>, Նադեժդա Շիլովա<sup>2</sup>, Ժաննա Մարկովա<sup>2</sup>, Մարինա Մինժենկովա<sup>2</sup>, Վլադիմիր Կայմոնով<sup>1</sup>, Եկատերինա Պոմերանցևա<sup>1</sup>, Արթուր Իսակ<sup>1</sup>**

**Անոտացիա**

**Նպատակ:** Հոդվածում ներկայացված են մի քանի կլինիկական դեպքեր, երբ նախաիմպլանտացիոն գենետիկական թեստավորման (ՆԳԹ) արդյունքները քրոմոսոմային անոմալիաների վերաբերյալ թույլ են տվել կասկածել ծնողների քրոմոսոմային վերակառուցումը կամ ճշգրտել ծնողների կարիոտիպի առանձնահատկությունները:

**Մեթոդներ:** Քրոմոսոմային անոմալիաների ՆԳԹ-ն կատարվել է էմբրիոնների տրոֆեկտոդերմայի բիոպսիայի նմուշների վրա, որոնք ստացվել են արտամարմնային բեղմնավորման (ԱՄԲ) մեթոդով: ՆԳԹ-ն իրականացվել է միկրոչիպերի համեմատական գենոմային հիբրիդացման (aCGH) և նոր սերնդի սեքվենավորման (NGS) միջոցով: Ծնողների կարիոտիպերի ճշգրտումը կատարվել է ստանդարտ ցիտոգենետիկական հետազոտությամբ և FISH վերլուծությամբ:

**Արդյունքներ:** Քրոմոսոմային պրոֆիլների վերլուծության արդյունքում տրոֆեկտոդերմայի նմուշներում նկատվել է ոչ պատահական քրոմոսոմային անհավասարակշ-

ռության օրինաչափություն: Էմբրիոններում հայտնաբերված քրոմոսոմային անոմալիաները թույլ են տվել ենթադրել, որ ծնողների կարիոտիպերում առկա են տարբեր քրոմոսոմային վերակառուցումներ, մասնավորապես՝ ռեցիպրոկ տրանսլոկացիաներ (դեպքեր i, ii և iv) և բարդ քրոմոսոմային վերակառուցում (դեպք iii): Հետագա կարիոտիպի վերլուծությունը հիվանդների մոտ հայտնաբերել է ինսերցիա մեկ դեպքում և ռեցիպրոկ տրանսլոկացիա՝ մյուս երեք դեպքերում: Էմբրիոնների թեստավորման պահին երկու զույգերը չգիտեին իրենց կարիոտիպերի մասին (դեպքեր i և ii), իսկ դեպք iv-ում հայտնի էր, որ հիվանդը ունի նորմալ իզական կարիոտիպ, սակայն ՆԳԹ-ի արդյունքները բացահայտեցին մայրական ռեցիպրոկ տրանսլոկացիա: Դեպք iii-ում հիվանդի մոտ հայտնի էր ռեցիպրոկ տրանսլոկացիայի առկայությունը, բայց ՆԳԹ-ի արդյունքները հիմք հանդիսացան կարիոտիպի ճշգրտման համար, ինչի արդյունքում բացահայտվեց բարդ քրոմոսոմային վերակառուցում:

**Եզրակացություն:** Անեուպլոիդիաների նախաիմպլանտացիոն գենետիկական թեստավորման արդյունքները կարող են հիմք հանդիսանալ ծնողների կարիոտիպի ճշգրտման համար: ՆԳԹ-ի արդյունքների վերլուծության ժամանակ կարևոր է ուշադրություն դարձնել քրոմոսոմային անհավասարակշռության օրինաչափություններին, որոնք կարող են ազդել բժշկագենետիկական խորհրդատվության ընթացքի վրա և վերջնականապես վերանայել բժշկի կողմից ԱՄԲ-ի և ՆԳԹ-ի հիման վրա տրված առաջարկությունները:

**References**

1. Coughlan, C., Yuan, X., Nafee, T., Yan, J., Mariee, N., and Li, T. (2013). The clinical characteristics of women with recurrent implantation failure. J. Obstet. Gynaecol. 33, 494–498. doi:10.3109/01443615.2013.782280.
2. De Sutter, P., Stadhouders, R., Dutré, M., Gerris, J., and Dhont, M. (2012). Prevalence of chromosomal abnormalities and timing of karyotype analysis in patients with recurrent implantation failure (RIF) following assisted reproduction. Facts Views Vis. ObGyn 4, 59–65.
3. Frumkin, T., Peleg, S., Gold, V., Reches, A., Asaf, S., Azem, F., et al. (2017). Complex chromosomal rearrangement—a lesson learned from PGS. J. Assist. Reprod. Genet. 34, 1095–1100. doi:10.1007/s10815-017-0954-y.
4. Guo, K. M., Wu, B., Wang, H. B., and Tian, R. H. (2016). Reproductive outcome of male carriers of chromosomal abnormalities: multidisciplinary approach for genetic counseling and its implications. Genet. Mol. Res. 15. doi:10.4238/gmr15048963.

5. Margalioth, E. J., Ben-Chetrit, A., Gal, M., and Eldar-Geva, T. (2006). Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. Hum. Reprod. 21, 3036–3043. doi:10.1093/humrep/del305.
6. Montag, M., van der Ven, K., Ved, S., Schmutzler, A., Prietl, G., Krebs, D., et al. (1997). Success of intracytoplasmic sperm injection in couples with male and/or female chromosome aberrations. Hum. Reprod. 12, 2635–2640. doi:10.1093/humrep/12.12.2635.
7. Raziell, A., Friedler, S., Schachter, M., Kasterstein, E., Strassburger, D., and Ron-El, R. (2002). Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. Fertil. Steril. 78, 515–519. doi:10.1016/S0015-0282(02)03298-3.
8. Sundheimer, L. W., Liu, L., Buyalos, R. P., Hubert, G., Al-Safi, Z., and Shamonki, M. (2018). Diagnosis of parental balanced reciprocal translocations by trophoctoderm biopsy and comprehensive chromosomal screening. J. Assist. Reprod. Genet. 35, 165–169. doi:10.1007/s10815-017-1042-z.

# РОЛЬ ГЕНОВ FSHR В РАЗВИТИИ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ: ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

Караманян А.<sup>1\*</sup>, Пахомова Ж.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника Mediofarm Hospital

<sup>2</sup> Ташкентская Медицинская Академия

Для корреспонденции:

e-mail: karamanyan.a@mail.ru

## Аннотация

Эндометриоз представляет собой хроническое заболевание, затрагивающее значительное количество женщин репродуктивного возраста и характеризующееся наличием эндометриозной ткани за пределами матки. В данной статье рассматривается роль генов рецепторов фолликулостимулирующего гормона (FSHR) в патогенезе эндометриоза и возможность проведения соответствующих исследований в Узбекистане. Ген FSHR кодирует рецептор, отвечающий за действие фолликулостимулирующего гормона, который играет ключевую роль в регуляции менструального цикла и овуляции. Нарушение функции FSHR может способствовать развитию различных репродуктивных заболеваний, включая эндометриоз.

Исследования показывают, что полиморфизмы в генах FSHR могут быть связаны с повышенным риском развития эндометриоза. В частности, анализ уровней экспрессии FSHR в эндометриозной ткани выявил их значительное увеличение по сравнению с нормальным эндометрием. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) представляет собой эффективный инструмент для изучения полиморфизмов и уровней экспрессии генов, связанных с эндометриозом.

Узбекистан имеет все необходимые ресурсы и потенциал для проведения подобных исследований, что может привести к улучшению диагностики и лечения данного заболевания. Создание сотрудничества между медицинскими учреждениями, научными центрами и образовательными учреждениями станет ключевым фактором в продвижении научных исследований в области эндометриоза. Подобные исследования не только способствуют пониманию патогенеза заболевания, но и могут улучшить качество жизни женщин, страдающих эндометриозом, путем внедрения новых диагностических и терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** FSHR, эндометриоз, рецепторы, генетика

Ўзбекистонда/Получено/Received 26.09.2024

Ўзбекистонда/Рецензировано/Accepted 01.10.2024

Ўзбекистонда/Опубликовано/Published 15.10.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — это хроническое заболевание, которое затрагивает значительное количество женщин репродуктивного возраста по всему миру. По данным Всемирной организации здравоохранения, эндометриоз поражает примерно 10% женщин в фертильном возрасте [1]. Это состояние, характеризующееся наличием эндометриозной ткани за пределами матки, что может вызывать ряд клинических симптомов и серьезных осложнений. Эндометриоз часто приводит к значительному снижению качества жизни и требует комплексного подхода к диагностике и лечению.

Исследования показывают, что в развитии эндометриоза играют роль различные факторы, включая генетические, гормональные и экологические. Одним из генов, который привлекает внимание уче-

ных в контексте эндометриоза, является ген FSHR (рецептор фолликулостимулирующего гормона). В данной статье будет рассмотрена роль генов FSHR в патогенезе эндометриоза, а также возможности проведения подобных исследований в Узбекистане.

## РОЛЬ ГЕНА FSHR В ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Фолликулостимулирующий гормон (FSH) является ключевым компонентом регуляции репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин. Основная функция FSH заключается в стимуляции роста и созревания фолликулов в яичниках, а также в поддержании нормального сперматогенеза у мужчин. Свое действие FSH реализует через рецептор фолликулостимулирующего гормона (FSHR), который представляет собой мембранный белок, принадлежащий к семейству рецепторов, связанных с G-белками. На-



рушения в экспрессии или функциональной активности FSHR могут приводить к различным репродуктивным патологиям, включая эндометриоз.

### Механизмы действия FSHR

Ген FSHR (рецептор фолликулостимулирующего гормона) кодирует специфический рецептор, который играет ключевую роль в регуляции репродуктивных процессов. Данный рецептор представлен в основном на гранулёзных клетках яичников у женщин. Через взаимодействие с фолликулостимулирующим гормоном (FSH), FSHR запускает сигнальные каскады, которые регулируют рост и созревание фолликулов и секрецию гормонов. Нарушения в экспрессии или функциональной активности FSHR могут приводить к различным репродуктивным патологиям и заболеваниям, включая эндометриоз, бесплодие и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). [3].

### Полиморфизмы в гене FSHR

Полиморфизмы в генах FSHR могут влиять на его функцию и, как следствие, на репродуктивную систему. Исследования показывают, что некоторые варианты генов FSHR могут быть связаны с повышенным риском развития эндометриоза. Например, в исследовании, проведенном в Европе, было установлено, что женщины с определенными вариантами FSHR имеют более высокий риск развития эндометриоза [4].

**Пример исследования:** В одном из исследований, проведенных в странах Азии, акцент был сделан на изучении экспрессии FSHR в эндометриоидной ткани. Ученые сравнили уровни экспрессии FSHR в образцах эндометриоза и нормальном эндометрии, обнаружив, что в случае эндометриоза экспрессия была значительно повышена [5].

### ЭНДОМЕТРИОЗ: ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Эндометриоз может проявляться различными симптомами, включая хроническую тазовую боль, альгодисменорею, диспареунию и бесплодие. Патогенез заболевания до конца не изучен, но существует несколько теорий, которые могут объяснить его развитие.

#### Гормональная теория

Согласно гормональной теории, эндометриоз является гормонзависимым заболеванием. Эндометриоидная ткань реагирует на гормональные изменения так же, как и нормальная эндометриальная ткань, что приводит к ее циклическим изменениям и, в конечном итоге, к возникновению воспаления и образованию спаек [6].

#### Иммунная теория

Согласно иммунной теории, нарушения в иммунной системе могут способствовать развитию эндометриоза. Исследования показывают, что у женщин

с эндометриозом часто наблюдаются изменения на уровне клеточного и гуморального иммунитета, что позволяет эндометриоидной ткани выживать вне матки [7].

### Генетическая предрасположенность

Генетическая предрасположенность также играет важную роль в развитии эндометриоза. Женщины, у которых в семье по женской линии были случаи эндометриоза, имеют более высокий риск развития этого заболевания. Генетические факторы могут влиять на экспрессию определенных генов, включая FSHR, и повышать вероятность развития эндометриоза [8].

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение роли гена рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR) в развитии эндометриоидной болезни требует применения передовых молекулярно-биологических методов. Данные технологии позволяют выявлять изменения в экспрессии гена, исследовать полиморфизмы и анализировать регуляторные механизмы, участвующие в патогенезе заболевания. С помощью молекулярных методов, таких как ПЦР и секвенирование, можно получить детализированные сведения о функциях FSHR и его взаимодействии с другими генами и гормональными рецепторами. Эти исследования дают возможность более глубоко понять механизмы, лежащие в основе аномального роста эндометриоидной ткани, и выявить потенциальные молекулярные мишени для разработки новых методов диагностики и терапии эндометриоза.

#### Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) является одним из самых популярных и эффективных методов молекулярной биологии, используемых для изучения генетических полиморфизмов и экспрессии генов. ПЦР позволяет быстро и точно амплифицировать специфические участки ДНК, что делает этот метод идеальным для изучения генов, которые могут быть связаны с эндометриозом [9].

#### Процесс ПЦР

Процесс ПЦР включает несколько ключевых этапов:  
**Выделение ДНК:** ДНК выделяется из образцов крови или тканей, полученных от пациенток с диагнозом эндометриоз. Существуют различные методы извлечения, включая использование коммерческих наборов.

**Подготовка праймеров:** Специфические праймеры разрабатываются для амплификации целевых участков ДНК, связанных с геном FSHR.

**Амплификация:** метод, позволяющий значительно увеличить количество копий определенного участка ДНК, чтобы сделать его пригодным для дальнейших молекулярных исследований. ПЦР-реакция проходит через циклы нагрева и охлаждения, что позволяет

праймам связываться с целевыми последовательностями и амплифицировать их.

**Анализ данных:** После завершения ПЦР полученные продукты анализируются с помощью методов, таких как агарозный гель-электрофорез или секвенирование [10-11].

### Метод секвенирования по Сенгеру

Секвенирование по Сенгеру является классическим методом определения последовательности нуклеотидов в ДНК. Этот метод, основан на использовании дидезоксинуклеотидов (ddNTP) для определения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Процесс включает следующие этапы:

**Цепочная терминальная реакция:** Метод использует дидезоксинуклеотиды, которые являются аналогами обычных дезоксинуклеотидов (dNTP). Каждый из ddNTP отсутствует в гидроксильной группе на 3' углероде, что препятствует добавлению следующих нуклеотидов к растущей цепи ДНК. Это приводит к остановке синтеза цепи на каждом этапе, когда к ней добавляется дидезоксинуклеотид.

**Амплификация целевой ДНК:** Исходная молекула ДНК фрагментируется, и целевой фрагмент амплифицируется с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), что обеспечивает достаточное количество образцов для анализа.

**Реакция с использованием праймеров:** Для секвенирования требуется специфический праймер, который связывается с целевым участком ДНК и служит стартовой точкой для синтеза новой цепи ДНК. В ходе реакции праймер удлиняется, и по мере добавления нуклеотидов образуются цепи разной длины, заканчивающиеся дидезоксинуклеотидом.

**Электрофорез для разделения фрагментов:** Полученные фрагменты ДНК различной длины разделяются с помощью капиллярного электрофореза или гель-электрофореза. Каждый фрагмент соответствует определенной позиции нуклеотида в исходной последовательности.

**Детекция и анализ:** Дидезоксинуклеотиды помечены флуоресцентными красителями или радиоактивными метками, что позволяет их детектировать после электрофореза. Считывающая система регистрирует порядок добавления дидезоксинуклеотидов, что позволяет определить последовательность нуклеотидов в исследуемом фрагменте ДНК.

Этот метод позволяет точно определить последовательности небольших фрагментов ДНК

### Метод секвенирования NGS

Секвенирование нового поколения (NGS) представляет собой высокопроизводительный метод секвенирования, который позволяет параллельно определять последовательности миллионов фрагментов ДНК. Основные этапы метода включают:

**Подготовка библиотеки:** ДНК фрагментируется, а к концам фрагментов добавляются специальные

адаптеры, которые необходимы для последующего амплификации и секвенирования.

**Амплификация:** Фрагменты ДНК подвергаются амплификации, что обеспечивает достаточное количество молекул для анализа.

**Секвенирование:** В зависимости от платформы NGS, процесс секвенирования может включать метод, при котором каждый цикл добавления нуклеотидов фиксируется с помощью флуоресценции.

**Анализ данных:** Результаты секвенирования обрабатываются с использованием специализированного программного обеспечения, что позволяет анализировать большие объемы данных и идентифицировать мутации, полиморфизмы и другие генетические изменения.

NGS обеспечивает значительное преимущество по сравнению с традиционным секвенированием по Сенгеру благодаря своей высокой скорости и масштабу.

### ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

В последние годы уделяется значительное внимание изучению роли гена рецептора фолликуло-стимулирующего гормона (FSHR) в развитии эндометриоза. Опыт ряда зарубежных исследований продемонстрировал, что дисрегуляция экспрессии FSHR и его полиморфизмы могут быть связаны с развитием эндометриоза и его тяжестью. Рассмотрим основные зарубежные исследования, посвященные роли FSHR в патогенезе эндометриозной болезни.

#### Исследования полиморфизмов гена FSHR

Полиморфизмы гена FSHR рассматриваются в качестве одного из ключевых факторов, влияющих на индивидуальную восприимчивость к эндометриозу. В частности, несколько крупных исследований из Европы и Азии выявили связь между полиморфизмами в области экзонов гена FSHR и риском развития эндометриоза.

Одним из наиболее часто исследуемых полиморфизмов является S680N (серин-аспарат в позиции 680). В исследовании, проведенном группой ученых из Нидерландов, было показано, что этот полиморфизм ассоциируется с изменениями в функциональной активности рецептора и влияет на его способность связываться с FSH. Женщины, имеющие гомозиготную форму этого полиморфизма, продемонстрировали повышенную чувствительность к FSH, что, в свою очередь, связано с повышенным риском развития эндометриозных очагов (12).

Исследователи из Японии также подтвердили связь между полиморфизмом S680N и развитием эндометриоза, показав, что данный вариант может быть использован в качестве генетического маркера для прогнозирования тяжести заболевания. Они провели исследование с участием более 500 пациенток и выявили, что данный полиморфизм ассоциируется с выраженной гиперпластической активностью клеток эндометрия [13].

### Изучение экспрессии FSHR в ткани эндометриоидных очагов

Еще одним важным направлением исследований является анализ экспрессии FSHR в тканях эндометриоидных очагов. Группа ученых из США провела исследование, в котором сравнивали уровень экспрессии FSHR в нормальной эндометрии и в эндометриоидной ткани. Результаты показали, что в эндометриоидной ткани наблюдается аномально высокая экспрессия FSHR, что может способствовать патологической пролиферации и росту этих очагов [14].

Кроме того, в другом исследовании, проведенном в Италии, было установлено, что повышенная экспрессия FSHR в эндометриоидных очагах коррелирует с уровнем локального воспаления и уровнем секреции провоспалительных цитокинов. Авторы предположили, что повышенная активность FSHR может стимулировать воспалительные процессы, что приводит к дальнейшему росту и распространению эндометриоидной ткани [15].

### Клеточные исследования

Для детального изучения механизмов действия FSHR в эндометриоидной ткани ряд исследований проводится на клеточных линиях, моделирующих клетки эндометрия. В одном из таких исследований изучалась роль FSHR в регуляции апоптоза и пролиферации клеток эндометрия. Было показано, что активация FSHR приводит к активации сигнального пути PI3K/Akt, что усиливает пролиферацию клеток и подавляет апоптоз, что, в свою очередь, способствует поддержанию жизнеспособности клеток эндометриоидной ткани [16].

Исследование, проведенное в Южной Корее, продемонстрировало, что экспрессия FSHR в клетках эндометриоидных очагов регулируется эпигенетическими механизмами, включая метилирование промоторной области гена FSHR. Это исследование позволило глубже понять механизмы, лежащие в основе регуляции экспрессии FSHR, и выявило новые потенциальные мишени для терапии эндометриоза [17].

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

Узбекистан располагает значительными ресурсами и потенциалом для проведения исследований, направленных на изучение роли FSHR в эндометриозе. Ниже приведены несколько аспектов, которые могут способствовать развитию таких исследований:

### Медицинская база

В Узбекистане имеются специализированные клиники и медицинские учреждения, которые могут обеспечить необходимую инфраструктуру для сбора образцов и проведения молекулярных исследований. Эти учреждения могут предлагать широкий спектр услуг, включая диагностику и лечение эндометриоза, что создает базу для сбора данных.

### Научные инициативы

Активное сотрудничество между медицинскими

учреждениями и научными центрами может способствовать разработке новых исследований и улучшению диагностики эндометриоза в стране. Внедрение современных технологий и методов молекулярной биологии, таких как ПЦР, а также секвенирование поможет глубже изучить генетические факторы, связанные с эндометриозом [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрение роли генов FSHR в развитии эндометриоза представляет собой важное направление исследований, имеющее большой потенциал для углубления знаний о патогенезе данного заболевания. Проведение генетических исследований с использованием молекулярно-генетических методов исследования позволит выявить полиморфизмы и изменения уровней экспрессии генов, связанных с повышенным риском развития эндометриоза. Данные исследования не только помогут лучше понять генетические механизмы, лежащие в основе эндометриоза, но и могут стать основой для разработки новых подходов к его диагностике, прогнозированию и лечению.

Узбекистан обладает значительными ресурсами и потенциалом для реализации подобных проектов, включая хорошо развитую медицинскую инфраструктуру, квалифицированные научные кадры и современные лаборатории. Введение генетического тестирования в клиническую практику способно изменить подходы к ведению пациентов с эндометриозом, обеспечив персонализированное лечение и повышенную эффективность терапевтических вмешательств.

Перспективность данного проекта заключается не только в его научной значимости, но и в его практической пользе для системы здравоохранения. Улучшение диагностики и раннее выявление эндометриоза позволит сократить время до постановки диагноза, снизить частоту осложнений и улучшить качество жизни женщин, страдающих этим заболеванием. Дальнейшее развитие исследований в данной области также может способствовать выявлению новых терапевтических мишеней, что откроет возможности для создания инновационных лекарственных препаратов.

В свете вышеизложенного, рекомендуется наладить тесное сотрудничество между медицинскими учреждениями, научными центрами и университетами для создания единой исследовательской платформы, обеспечивающей обмен опытом, знаниями и передовыми технологиями. Такая коллаборация позволит не только провести углубленные исследования генетических аспектов эндометриоза, но и обеспечить трансляцию полученных научных данных в клиническую практику, что окажет позитивное влияние на показатели репродуктивного здоровья женщин в стране. Реализация данного проекта создаст условия для повышения качества медицинской помощи и укрепления позиций Узбекистана в международном научном сообществе.

## THE ROLE OF FSHR GENES IN THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOSIS: RESEARCH OPPORTUNITIES IN UZBEKISTAN

Karamanian A.A, Pakhomova Zh.E.

## Abstract

Endometriosis is a chronic condition affecting a significant number of women of reproductive age and is characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterus. This article explores the role of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) genes in the pathogenesis of endometriosis and the feasibility of conducting related studies in Uzbekistan. The FSHR gene encodes a receptor that mediates the action of follicle-stimulating hormone, which plays a key role in regulating the menstrual cycle and ovulation. Dysregulation of FSHR function may contribute to the development of various reproductive disorders, including endometriosis.

Studies suggest that polymorphisms in the FSHR gene may be associated with an increased risk of developing endometriosis. In particular, analysis of FSHR expression levels in endometriotic tissue revealed a significant increase compared to normal endometrium. The polymerase chain reaction (PCR) method is an effective tool for studying polymorphisms and expression levels of genes associated with endometriosis.

Uzbekistan has the necessary resources and potential to conduct such research, which may improve the diagnosis and treatment of this condition. Establishing collaborations between medical institutions, research centers, and educational institutions will be a key factor in advancing scientific research in the field of endometriosis. Such studies not only contribute to understanding the pathogenesis of the disease but can also enhance the quality of life for women suffering from endometriosis by introducing new diagnostic and therapeutic approaches.

## FSHR ԳԵՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ԸՆԴՈՄԵՏՐԻՈԶԻ ԶԱՐԳԱՅՄԱՆ ՄԵԶ. ՀԵՏԱԶՈՏԱԿԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՈՒՋՐԵԿԱՍԱՆՈՒՄ

Կարամանյան Ա.Ա., Պախոմովա Չ.Ե.

## Ամփոփագիր

Էնդոմետրիոզը քրոնիկական վիճակ է, որը ազդում է վերարտադրողական տարիքի կանանց մեծ մասի վրա և բնութագրվում է արգանդի արտաքին հատվածներում էնդոմետրիումանման հյուսվածքի առկայությամբ: Այս հոդվածը ուսումնասիրում է ֆոլիկուլ խթանող հորմոնի ռեցեպտորի (FSHR) գեների դերը էնդոմետրիոզի պաթոգենեզում և Ուզբեկստանում համապատասխան հետազոտությունների իրականացման հնարավորությունը: FSHR գենը կոդավորում է ռեցեպտոր, որը նպաստում է ֆոլիկուլ խթանող հորմոնի ազդեցությանը՝ կարևոր դեր ունենալով դաշտանային ցիկլի և ձվազատման կարգավորման մեջ: FSHR ֆունկցիայի խանգարումը կարող է նպաստել տարբեր վերարտադրողական խանգարումների, այդ թվում՝ էնդոմետրիոզի զարգացմանը: Ուսումնասիրությունները ցույց են

տալիս, որ FSHR գենի պոլիմորֆիզմները կարող են կապված լինել էնդոմետրիոզի զարգացման ռիսկի ավելացման հետ: Մասնավորապես, էնդոմետրիոտիկ հյուսվածքում FSHR-ի արտահայտման մակարդակների վերլուծությունը ցույց է տվել էական աճ՝ համեմատած նորմալ էնդոմետրիումի հետ: Գեների պոլիմորֆիզմների և արտահայտման մակարդակների ուսումնասիրության համար պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊՇՌ) մեթոդը արդյունավետ գործիք է: Ուզբեկստանն ունի անհրաժեշտ ռեսուրսներ և ներուժ նման հետազոտություններ իրականացնելու համար, ինչը կարող է բարելավել այս վիճակի ախտորոշումը և բուժումը: Բժշկական հաստատությունների, հետազոտական կենտրոնների և կրթական հաստատությունների միջև համագործակցության հաստատումը կլինի գիտական հետազոտությունների զարգացման կարևոր գործոն էնդոմետրիոզի ոլորտում: Նման ուսումնասիրությունները ոչ միայն կնպաստեն հիվանդության պաթոգենեզի ավելի լավ ըմբռնմանը, այլև կնպաստեն էնդոմետրիոզով տառապող կանանց կյանքի որակի բարելավմանը՝ ներկայացնելով նոր ախտորոշիչ և բուժական մոտեցումներ:

## Список литературы

- World Health Organization. (2020). "Endometriosis: Fact-sheet." WHO Factsheet.
- Garrison, A. L., et al. (2017). "FSH Receptor Polymorphisms and Endometriosis: A Review." *Human Reproduction Update*, 23(4), 563-577. DOI: 10.1093/humupd/dmx013.
- Debrock, S. (2019). "Pathophysiology of Endometriosis: A Review." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(10), 1942-1948. DOI: 10.1111/jog.14111.
- Giudice, L. C. (2010). "Endometriosis." *New England Journal of Medicine*, 362(25), 2389-2398. DOI: 10.1056/NEJMr0901540.
- Kitawaki, J., et al. (2019). "Expression of FSH Receptors in Endometrial Tissues." *Fertility and Sterility*, 112(5), 1020-1026. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.012.
- Zito, G., et al. (2018). "The Role of Estrogens in Endometriosis." *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 30(4), 251-258. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000461.
- Figueira, P. G., et al. (2021). "The Immune System in Endometriosis." *Biology of Reproduction*, 104(5), 906-914. DOI: 10.1093/biolre/iaaa032.
- Nezhat, C., et al. (2021). "Genetic Factors and Endometriosis: A Review." *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 86(3), 267-274. DOI: 10.1159/000513912.
- Mullis, K., & Faloona, F. (1987). "Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction." *Methods in Enzymology*, 155, 335-350. DOI: 10.1016/0076-6879(87)55023-6.
- Saiki, R. K., et al. (1988). "Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase." *Science*, 239(4839), 487-491. DOI: 10.1126/science.334353.
- Hoorfar, J., et al. (2000). "Molecular diagnostics: A new tool for diagnostics and research." *Applied Microbiology and Biotechnology*, 54(1), 18-24. DOI: 10.1007/s002530000409.
- Jiang, Y., et al. (2015). Polymorphisms in the FSH receptor gene and susceptibility to endometriosis in Dutch women. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 8(3), 123-129.
- Takamoto, Y., et al. (2016). Association of FSHR polymorphism with the risk of endometriosis in a Japanese population. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5), 789-797.
- Mavrogiani, P., et al. (2018). FSHR expression in endometriotic and normal endometrial tissues: a comparative study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 25-32.
- Caserta, D., et al. (2019). Elevated FSHR expression and local inflammation in endometriotic tissues. *Journal of Reproductive Immunology*, 132(1), 34-40.
- Wang, Y., et al. (2020). FSHR-mediated PI3K/Akt signaling in endometrial cell proliferation and apoptosis. *Cellular Signaling*, 66, 109-119.
- Kim, J. H., et al. (2021). Epigenetic regulation of FSHR expression in endometriotic cells. *Journal of Molecular Endocrinology*, 66(2), 143-153.
- Wang, S., et al. (2015). "Collaboration between hospitals and research institutions for the advancement of molecular biology." *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2, 18. DOI: 10.3389/fmolb.2015.00018.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

ՄԱՐԴՈՒ ԿԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ  
ՈՒՌՈՒՑՔԱԲԱՆԱԿԱՆ ՏԵՍԱԿԵՏԵՐԸ

ONCOLOGIC ASPECTS OF HUMAN REPRODUCTION

# EVALUATION OF COVERAGE AND BARRIERS TO CERVICAL CANCER SCREENING IN ARMENIA

Ter-Minasyan V.<sup>1\*</sup>, Frolov V.<sup>2</sup>, Bazikyan G.<sup>1</sup>,  
Drampyan A.<sup>1</sup>, Mokatsyan H.G.<sup>1</sup>, Andreasyan D.<sup>1</sup>,  
Manvelyan V.L.<sup>1</sup>, Melkumyan H.

<sup>1</sup> National Institute of Health (Yerevan, Armenia)

<sup>2</sup> "Astghik" Medical Center (Yerevan, Armenia)

Corresponding Author:

e-mail: vaheterm@yahoo.com

## Abstract

**Introduction.** Early detection through screening and treatment of precancerous cervical cancer lesions (PCCL) remains the best possible protection against cervical cancer, with 75% incidence reduction in developing countries. In 2015 year, Armenia launched a National screening program for women aged 30–60 years aimed to decrease cervical cancer (CC) morbidity and mortality. It set a goal achieving 50% screening coverage in women aged 30–60 years by 2021. However, 328,881 people were involved in the program, which was 21% of women in Armenia for the specified period, and less than 45% of the age-standardized (targeted) population.

This study aimed to verify and analyze the barriers and obstacles influencing individuals' decision to participate in a survey-based appropriate prospective screening program.

**Materials and methods.** The determined representative sample included 601 women aged 30-60 years. Based on the selection criteria 119 individuals were excluded due to being screened previously and only 482 females took part in the survey. The questions of survey were divided into 3 groups (related to the barriers): related to psychological factors, knowledge related and related to physicians. The adopted questionnaire consisted of two parts. The first part was to verify the social-demographic characteristics of respondents (eleven criteria, including age, education level, area of residency, employment status, marital status and number of children in the family, health insurance coverage, self-estimated health status, family history of CC). The second part aimed to reveal the participant's relation and kind of barriers to CC screening Program. Total amount of questions in both domains was 35 questions.

**Results.** The obtained data has revealed the significant influence of knowledge-related and physician-related barriers upon rural residence while the urban residents have mentioned mainly psychological barriers. The knowledge related barriers were indicated mostly by respondents with unclear CC family history and those with university degree. The insured respondents mentioned the physician related barrier while psychological barriers were mostly revealed in non-insured patients. The differences were statistically significant ( $p=.023$ ,  $p=.025$ ,  $p=.023$  and  $p=.00867$  respectively for residence area, education level, insurance status and family history of CC).

**Conclusion.** The conducted study demonstrated the significant rates of the knowledge-related and physician-related barriers to screening of CC could have been the potential cause of poor uptake in the 2015-2021 screening program. Strong interconnection exists between barriers to screening and residence area, family history of CC, insurance and level of education. The significant difference in rates of barrier types were revealed in these data categories. The reported high rates of knowledge and physician related barriers to Screening Program compose an alarming evidence. It can potentially become a significant obstacle for reaching the WHO indicated target of 70% screening coverage as the CC elimination measure in developing countries.

**Keywords:** HPV, vaccination, papillomavirus, efficacy, safety

Ներկայացվեց/Получено/Received 21.07.2024

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 10.09.2024

Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

**INTRODUCTION**

Among all malignant tumors in 2020 cervical cancer (CC) ranked 7-th in the world, 4-th - among neoplasms in women, 2-nd - in frequency among malignant tumors of the reproductive system in women and first among the causes of female cancer deaths in developing countries. In addition, cervical cancer ranks fourth among the most commonly diagnosed tumors and is the fourth leading cause of cancer death in women [1].

Early detection through screening and treatment of precancerous cervical cancer lesions (PCCL) remains the best possible protection against cervical cancer, with 75% incidence reduction in developing countries [2]. Multiple reasons, including low level of knowledge, high cost, non-proper availability of screening services, and other factors (such as perceptions, poor attitude, and distance), are revealed in the literature presenting the CC screening uptake analysis [3].

In the previous 5 years, the number of cervical cancer deaths has fluctuated between 300,000 and 350,000. About 85% of cervical cancer deaths worldwide occur in low- and middle-income countries. In these countries, mortality is 18 times higher than in developed countries.

Prevention measures were effective and contributed to cervical cancer decline in a large number of countries. The World Health Organization in 2020, (WHO) indicated a target of 70% CC screening coverage for women aged 35–45 years in 2030 [4].

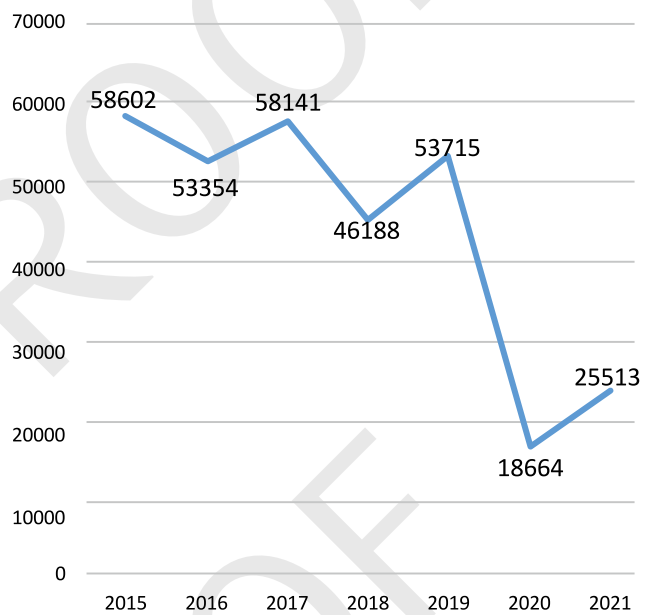
One of the few malignancies for which primary prevention (vaccine) and screening using diverse techniques (HPV test, Pap test) have been successfully implemented in many nations is cervical cancer [4].

According to a recent modeling study conducted in 181 countries, HPV vaccination and the widespread adoption of cervical cancer screening strategies could prevent between 12.5 million and 13.4 million new cases of cervical cancer from 2020 to 2070, and by the end of the century, the disease could be nearly completely eradicated in most countries [5].

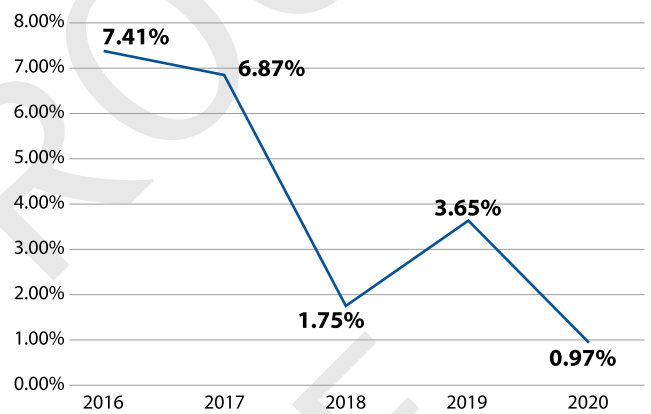
It should be mentioned that both developed and developing nations have obstacles when it comes to cervical cancer screening. Moreover, several obstacles are the same or comparable in both groups of nations. According to a survey conducted in 18,000 women in the UK between the ages of 25 and 64, the most common reasons given for not getting screened for cervical cancer were time constraints, embarrassment or discomfort from the screening process, and pain caused by the treatment itself [6].

According to a survey involving immigrant women in Canada, the most frequent obstacles to the screening procedure were the lack of efficient doctor-patient communication, the sense of discomfort when male doctors were participating in the process, and a lack of public awareness of health issues [7].

In 2015 year, Armenia launched a National screening program for women aged 30–60 years aimed to decrease cervical cancer morbidity and mortality. It set a



**Fig.1.** The uptake of the organized screening in 2015-2021 [8].



**Fig.2.** The proportion of CC and the precancerous conditions revealed by the screening measures out of the total number [8]

goal that screening coverage should reach 50% in women aged 30–60 years by 2021. However, 328,881 people were involved in the program, which was 21% of women in Armenia for the specified period, and less than 45% of the age-standardized (targeted) population. The governmental data sources were used to estimate the screening coverage in Armenia within 2015-2021 (period of National screening Program implementation) [9].

The total and annual uptake of the organized screening in 2015-2021 is presented in the Fig.1. As shown in the figure the annual uptake of organized screening was between 18 664 and 53 725 in the period of 2015-2021. The peak of cohort engagement was observed in 2015 and the most essential critical decline in the year 2020. The total number of participants was 328 881 which was about 21% of female population in Armenia and less than 45% of age-adjusted (targeted) female population.

The graph in Fig.2 shows the maximum percentage of the revealed cases in the period of 2015-2017 (around 6%) with the essential nadir in 2019 year (2.5%).

**This study aimed to verify** and analyze the barriers and obstacles influencing individuals' decision to participate in a prospective screening program.

## MATERIAL AND METHODS

### Data collection

Overall 328 881 patients were investigated between January 2015 and December 2021 via Pap-test in the scope of National Screening Program [8].

Data retrieved from the official sources and used for the retrospective study included proportion of the Armenian female population constituting the size of the cohort screened in the specified timeframe of the program.

This descriptive study was carried out between August and October of 2023 in a representative sample of 30-60 years old Armenian women never screened for CC and applied to WWC MOH RA within the mentioned timeframe.

The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in the approval by human research committee. All participants were informed about the study's content and purpose, and gave written informed consent to participate in the trial and to use their data.

The sample cohort of the study included 482 Armenian females. Stratified random sampling was used to select participants from WWC patients. The determined representative sample included 601 women aged 30-60 years. Based on the selection criteria 119 individuals were excluded due to being screened previously and only 482 females took part in the survey. The age frame was selected to ensure the validity of the information received from respondents in terms of the adequacy of its assessment and further comparability of other study cohorts.

### The inclusion criteria for the study were as follows:

- Armenian citizenship
- 30–60 years age,
- No current or prior diagnosis of cervical cancer or other cervical anomalies.
- Never being screened for CC

### Exclusion criteria:

- Language barrier
- Mental disorders
- Refusal to be included in the study

Obtained information from the prospective study included: data generated by using structured interview with self-administered questionnaire (adopted from similar studies and translated into Armenian) [9-12].

The evaluation was addressing several key points: the goals of measurement, the target population, analysis of concepts (important aspects) targeted by the measurement, selection of questions, as well as concision or relevancy. The average time to complete the questionnaire was approximately 10 to 15 min.

The adopted questionnaire consisted of two parts. The first part was to verify the social-demographic characteristics of respondents (eleven criteria, including age, education level, area of residency, employment status, marital status and number of children in the family, health insurance coverage, self-estimated health status, family history of CC) (Supplement 1). The second part aimed to reveal the participant's relation and kind of barriers to CC screening program. Knowledge questions were designed to be answered with "Yes", "No" or "Don't know" (Supplement 2). Total amount of questions in both domains was 42 questions.

A questionnaire designed by an expert group including screening program staff, psychologists, oncologists and practicing gynecologists. Preliminary testing was conducted in 28 respondents for the validation purpose.

The questions were divided into 3 groups (related to the barriers): related to psychological factors, knowledge related and doctors related.

The questions revealing psychological barriers included the factors regarding the respondents' attitude to the importance of screening, attitude to the importance of the respondents' health, fear of procedure, fear of positive result, fear of interspousal relationship dissolution, non willingness to attend a medical facility, procrastination factors etc.

The knowledge related questions were focused on cervical cancer screening procedure and screening efficacy, such as CC preventive measure, screening facilities, procedure, its technique and duration.

Questions related to doctors included questions regarding respondents' attitude toward the healthcare system, accuracy of the tests, reliability of information storing depending on the skills and personality of their doctors.

A "yes" score resulted in 1 point and 0 point was given for the other responses. The total sum of points increasing the 50% of the maximum possible score value in each group was estimated as a positive result or a barrier.

### Data Processing and Statistical Analysis

Data were analyzed by the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software version 23.0 (SPSS®): Inc., Chicago, IL, USA). The frequencies and percentages were calculated. Questions related to factors' measure were calculated by adding the answers regarding the concrete type of the barrier to screening, then dividing them by the overall number of questions related to the parameter of interest to be measured and multiplying the number by 100%. Comparisons between socio-demographic data and barriers to screening were measured using the Chi-square test. The chosen level of significance was at 0.05.

## RESULTS

The data presenting social - demographic characteristics of respondents as well as the relationship between types of barriers to screening and the social - demographic characteristics is shown in Fig.3.



Fig. 3. Demographic characteristics of the study population by barriers to Screening.

Demographic and clinical characteristics	Total number N (%)	Barriers			P- value
		Psychological, N (%)	Knowledge related, N (%)	Doctors and Facility related, N (%)	
<b>Total number</b>	482	157(32.57)	164(34.02)	161(33.40)	
<b>Age</b> Df=4, $\chi^2$ value=0.0175					.999
30-39	183 (37.97)	60(32.79)	62(33.88)	61(33.33)	
40-49	159 (32.99)	52(32.70)	54(33.96)	53(33.33)	
50-60	140 (29.05)	45(32.14)	48(34.29)	47(33.57)	
<b>Residence Area</b> Df=2, $\chi^2$ value= 7.59					.023
Rural area	294(61)	82(27.89)	106(36.05)	106(36.05)	
Urban area	188(39)	75(39.89)	58(30.85)	55(29.26)	
<b>Education</b> Df=6, $\chi^2$ value= 14.493					.025
Secondary school	31 (6.43)	13(41.94)	11(35.48)	7(22.58)	
Secondary Special/Vocational	169 (35.06)	59(34.91)	59(34.91)	51(30.18)	
University diploma	256(53.11)	71(27.73)	85(33.2)	100(39.06)	
PhD	26 (5.39)	14(53.85)	9(34.62)	3(11.54)	
<b>Marital Status</b> Df=6, $\chi^2$ value= 0.9081					.988
Married or living together	228(47.3)	75(32.89)	78(34.21)	75(32.89)	
Single	96(19.92)	32(33.33)	32(33.33)	31(32.29)	
Divorced/separated	92(19.09)	30(32.61)	32(34.78)	30(32.61)	
Widowed	66(13.69)	20(30.3)	21(31.82)	25(37.88)	
<b>Children</b> Df=2, $\chi^2$ value= 0.0145					.992
Yes	309(64.11)	101(32.69)	105(33.98)	103(33.33)	
No	173(35.89)	56(32.37)	59(34.1)8.	58(33.53)	
<b>Employment status</b> Df=4, $\chi^2$ value= 0.0924					.998
Working	244(50.62)	80(32.79)	82(33.61)	82(33.61)	
Non-working at the moment	196(40.66)	64(32.65)	67(34.18)	65(33.16)	
Student	42(8.71)	13(30.95)	15(35.71)	14(33.33)	
<b>Insurance</b> Df=2, $\chi^2$ value= 7.525					.023
Yes	189(39.21)	51(26.98)	62(32.80)	76(40.21)	
No	293(60.79)	106(36.17)	102(34.81)	85(29.01)	
<b>Health Status (by self-estimation)</b> Df=4, $\chi^2$ value= 0.086					.99
Excellent	131(27.18)	42(32.06)	45(34.35)	44(33.59)	
Good	243(50.41)	80(32.92)	83(34.16)	80(32.92)	
Poor	108(22.41)	35(32.41)	36(33.33)	37(34.26)	
<b>Family history of Cervical Cr</b> Df=4, $\chi^2$ value=13.604					.00867
Yes	179(37.14)	61(34.08)	47(26.26)	71(39.66)	
No	173(35.89)	57(32.95)	58(33.53)	58(33.53)	
Don't know	130(26.97)	39(30)	59(45.38)	32(24.62)	

Out of 482 total respondents, the majority 183 (40.7 %) was in the age range 30–39, the mean age was 34.8 ( $\pm$  SD 3.21), and the minimum and maximum age in total cohort was 30 and 59 respectively. The main part of the participants 294 (61.8%) were married. Part of the participating females 188 (38.2 %) were from urban area and 294 (61.8%) - had rural residence. 256 (53.1 %) of the respondents held a university diploma or scientific degree, while only 31 (6.4%) had secondary education. 196 (40.66%) respondents were housewives. One hundred and eighty nine (39.21%) respondents were insured. The Family history of CC was defined as positive in 61(34.08%) cases while 39(30%) did not present appropriate information (Fig.3).

#### Relationship between social - demographic variables and kind of barriers to Screening

Comparison of demographic characteristics of participants (age, education, residence area, number of children, employment and insurance statement and income level) and kinds of barriers to Screening of cervical cancer rejected the null hypothesis with a very high probability. The comparative analysis demonstrated strong evidence of dependence between some of the variables: educational level, residence area, being or non-being insured, family history of CC and kinds of barriers to CC Screening. As anticipated, there was no association between the age and marital status data categories with kind of barriers to Screening (Df=4,  $\chi^2$  value=0.0175,  $p$ =.999 and Df=6,  $\chi^2$  value= 0.9081,  $p$ =0.999 correspondingly for age and marital status) as well as between the Health Status (by self-estimation) and barrier type (Df=4,  $\chi^2$  value= 0.086,  $p$ =.99). No significant association was also observed between number of children (Df=2,  $\chi^2$  value=0.0145,  $p$ =.992) and employment status (Df=4,  $\chi^2$  value=0.0924,  $p$ =.998 ) data with kind of barriers to Screening.

This is enough evidence to reject the null hypothesis due to  $\chi^2$  value exaggeration over the critical value and  $p$ -value  $<$ .05 in some of categories of variable. So, the strong association was revealed between educational level and type of barriers to screening of CC (Df=6,  $\chi^2$  value= 14.493) as well as between being or non-being insured and barriers (Df=2,  $\chi^2$  value= 7.53 ). Another strong relationship with kind of barrier was shown in data categories regarding residence area ( Df=2,  $\chi^2$  value = 7.59). The data regarding family history of cervical cancer also demonstrated interconnection evidence (Df=4,  $\chi^2$  value=8.248).

The data obtained also allows us to conclude about the dominant association of knowledge-related and doctor-related barriers with rural residence (106 vs the expected 100 and 106 vs the expected 98 correspondingly for knowledge-related and doctors-related barriers) while the urban residents mentioned mainly psychological barriers (75 vs the expected 62). The knowledge related barriers were mostly revealed by respondents with unclear CC Family history (59 vs the expected 44), and University diploma holders (100 vs

the expected 85). The insured respondents (76 while the 63 expected) mentioned the doctor related barrier while psychological barriers were mostly revealed in non-insured patients (106 vs the expected 95). The differences were statistically significant ( $p$ =.023,  $p$ =.025,  $p$ =.023 and  $p$ =.00867 respectively for residence area, education level, insurance status and family history of CC), suggesting the high likelihood of refusal to screening participation due to revealed barriers.

#### DISCUSSION

The factual coverage of the target population by the CC screening program was significantly lower than the predefined target rate. This low rate has necessitated a study to analyze the reasons for low screening uptake in Armenia.

This study was carried out to assess the underlying obstacles of CC screening program, leading to the low uptake. The current study revealed 157 (32.57%) respondents who mentioned psychological barriers, 164 (34.02%) did not possess sufficient knowledge regarding CC screening and 161(33.40%) participants were not enough trustful to the medical staff.

Women with higher education are more likely (39.06%) to have barriers or concerns regarding the professionalism of doctors, whereas for the respondents without higher education, factors restraining them from participation were psychological (13 (41.94%) & 59 (34.91%) - respectively for respondents, graduated from Secondary school and having vocational education).

34.02% of the survey respondents demonstrated the knowledge- related and 33.40% doctor-related types of barriers to screening. The psychological kind of barriers were registered in 32.57% of survey participants.

The most significant lack of CC screening knowledge was observed in categories of respondents with low awareness of CC family history (45.38%) and rural area inhabitants (36.05%). The most expressed deficiency of trust toward Doctors, Facilities and Health Care system was revealed in insured respondents and university graduates.

Other than high prevalence of cervical cancer and low screening uptake, as factors influencing the participation in Screening program, the knowledge related to reasons for non-involvement in programs is of not minor importance for the health care system. The reported high rates of knowledge and doctor related barriers to Screening Program compose a serious alarming evidence. It has the strength to generate significant obstacle on the way to WHO indicated target of 70% screening coverage as a CC elimination measure in developing countries [13-17].

#### CONCLUSION

The conducted study demonstrated the poor uptake of screening program in 2015-2021 as well as the significant rate of knowledge related barriers to screening as a prevention method of CC. Strong interconnection exists between barriers to screening and residence area

and between barriers to screening and family history of CC, insurance and level of education. The second registered barrier was the group of factors related to doctors. The obtained data stipulate enhancement of the measures of health care staff education both regarding CC preventability and screening efficacy as a pre-cancer important diagnostic measures with anticipation of the

further sharing of the received data with the patients population.

The short period of the survey and a fast track of data analysis with country-level independent variables has revealed the country specific current rates for the assessed variables.

## SUPPLEMENT 1

N	INDICATORS (n=9)
1.	<b>Age</b> 30-39 40-49 50-60
2.	<b>Education</b> Secondary school Secondary Special/Vocational University diploma PhD
3.	<b>Municipality</b> Urban Rural
4.	<b>Marital status</b> Married or living together Single Divorced/separated Widowed
5.	<b>Children</b> Yes No
6.	<b>Employment Status</b> Working Non-working at the moment Student
7.	<b>Insurance</b> Yes No
8.	<b>Health Status (by self-estimation)</b> Excellent Good Poor
9.	<b>Family history of Cervical Cr</b> Yes No Don't know

## SUPPLEMENT 2

N	BARRIERS REVEALING QUESTIONS (n=33)
<b>KNOWLEDGE RELATED BARRIERS REVEALING QUESTIONS</b>	
1.	Do you know that prevention Cervical cancer is possible ?
2.	Do you know that early detection improves the chance of curability and survival?
3.	Do you know that cervical cancer can be prevented by cervical cancer screening as soon as it reveals pre-cancer conditions (and early stages of CC) ?
4.	Do you know that the procedure of Pap-test is painless (hardly feelable)?
5.	Do you know that the screening Pap testing can be passed in your local facility ?
6.	Do you know that the screening visit takes about 15 min including registration procedure?
7.	Do you know that the age frame of Screening programm includes 30-60 years old females?
8.	Do you know that tap testing is not only required for the women who have sexual life // multiple sexual partners ?
9.	Do you know that screening is not only required for the women who have complaints?
10.	Do you know that pap test is not only necessary for the women who have kids ?
<b>PSYCHOLOGICAL BARRIERS REVEALING QUESTIONS</b>	
1	Do you care about your genital health?
2	Do you generally care about your health?
3	Do you fear of affected social image ?
4	Do you fear if cancer is revealed, your partner may feel mistrust ?
5	Are you afraid that test will detect cancer you and your family members may get in trouble ?
6	Are you afraid of procedure being painful ?
7	Are you afraid of facility and medical instruments?
8	Do you feel embarrassed with your doctor ?
9	Do you think that screening visit is complicated process which you can subconsciously avoid ?
10	I don't believe I can have problem?
<b>DOCTORS AND FACILITIES RELATED BARRIERS REVEALING QUESTIONS</b>	
1.	Do you trust municipal Health care system and medical staff in our country in terms of performance accuracy of the procedure?
2.	Is your doctor personally acceptable for you?
3.	Do you trust in terms of saving information?
4.	Do you trust in terms of sterility and safety of the procedure?

ԱՐԳԱՆԴԻ ՊԱՐԱՆՈՅԻ ՔԱՂՅԿԵՐԻ ԱՔՐԻՆԻՆԻԳԻ  
ԾԱԾԿՈՒՅԹԻ ԵՎ ԽՈՂՆԴՈՏՆԵՐԻ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ  
ՀԱՅԱՍՏԱՆՈՒՄ

Տեր-Մինայան Վ.<sup>1</sup>, Ֆրոլով Վ.<sup>2</sup>, Բազիկյան Գ.<sup>1</sup>,  
Դրամվյան Ա.<sup>1</sup>, Մոկացյան Հ.Գ.<sup>1</sup> Անդրեասյան Դ.<sup>1</sup>,  
Մանվելյան Վ.Լ.<sup>1</sup>, Մելքումյան Հ.

<sup>1</sup>Հայաստանի Հանրապետության Առողջապահության նախարարության «Ակադեմիկոս Ս. Ավդալբեկյանի անվան առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

<sup>2</sup>«Աստղիկ» բժշկական կենտրոն, Երևան, Հայաստան

**Ամփոփոգիր**

**Ներածություն.**

Արգանդի պարանոցի նախաբաղկեղային ախտահարումների (PCCL) սկրինինգի և բուժման միջոցով վաղ հայտնաբերումը մնում է արգանդի պարանոցի քաղցկեղից հնարավոր լավագույն պաշտպանությունը (75%-ով հիվանդացության նվազում՝ զարգացող երկրներում): Արգանդի պարանոցի քաղցկեղի (ԱՊՔ) հիվանդացությունը և մահացությունը նվազեցնելու համար 2015 թվականին Հայաստանը մեկնարկել է 30-60 տարեկան կանանց սքրինինգի ազգային ծրագիր, որի շրջանակներում մինչև 2021 թվականը նպատակադրվել է տվյալ տարիքային խմբում հասնել սքրինինգային 50% ծածկույթի: Սակայն ծրագրի մեջ ներգրավվեց 328 881 մարդ, որը երկրի՝ նշված ժամանակաշրջանի համար կազմեց Հայաստանի կանանց 21%-ը, և ըստ տարիքի ստանդարտացված (տարգետավորված) բնակչության ավելի պակաս, քան 45 %-ը:

Այս ուսումնասիրությունը նպատակ ուներ բացահայտել և վերլուծել այն խոչընդոտները, որոնք ազդում են կանանց՝ հետազոտության վրա հիմնված համապատասխան սքրինինգ ծրագրին մասնակցելու որոշման վրա:

**Նյութեր և մեթոդներ.**

Հետազոտության ներկայացուցչական ընտրանքը ներառում էր 30-60 տարեկան 601 կին, որոնցից ընտրության չափանիշների համաձայն 119 մասնակից դուրս էր մնացել՝ նախկինում զննության ենթարկվելու պատճառով և, արդյունքում, հարցմանը մասնակցել է ընդամենը 482 կին: Հարցման մասնակցությանը խոչընդոտող գործոններին համապատասխան հարցերը բաժանվել են 3 խմբի՝ «հոգեբանական», «գիտելիքների» և «բժիշկների» հետ կապված: 35 հարցից կազմված հարցաշարը բաղկացած էր երկու մասից. առաջին մասը վերաբերվում էր հարցվողների սոցիալ-դեմոգրաֆիկ բնութագրերի

(տասանեկ չափորոշիչներ՝ ներառյալ տարիքը, կրթական մակարդակը, բնակության վայրը, աշխատանքային կարգավիճակը, ընտանեկան դրությունը և ընտանիքում երեխաների թիվը, առողջության ապահովագրության ծածկույթը, առողջական վիճակի ինքնագնահատումը, ԱՊՔ-ի ընտանեկան պատմություն) գնահատմանը : Երկրորդ մասը նպատակ ուներ բացահայտելու մասնակցի կապը ԱՊՔ-ի սքրինինգ ծրագրին և հնարավոր խոչընդոտների տեսակը:

**Արդյունքներ.**

Ստացված տվյալները բացահայտել են գիտելիքի և բժիշկների հետ կապված խոչընդոտների էական ազդեցությունը գյուղական բնակավայրերի բնակչության ցուցանիշների վրա, մինչդեռ քաղաքայինները հիմնականում նշել են հոգեբանական խոչընդոտները: «Գիտելիքի հետ կապված» խոչընդոտներն արձանագրվել են անհայտ ԱՊՔ ընտանեկան պատմություն և համալսարանական կրթություն ունեցող հարցվողները: Ապահովագրություն ունեցող ռեսպոնդենտները նշել են «բժշկի հետ կապված» խոչընդոտը, մինչդեռ հոգեբանական խոչընդոտները հիմնականում բացահայտվել են ապահովագրություն չունեցող հիվանդների մոտ: Տարբերությունները վիճակագրորեն նշանակալի էին ( $p=0.023$ ,  $p=0.025$ ,  $p=0.023$  և  $p=0.00867$ ) համապատասխանաբար՝ բնակչության վայրի, կրթության մակարդակի, ապահովագրական կարգավիճակի և ԱՊՔ-ի ընտանեկան պատմության համար):

**Եզրակացություն.**

Կատարված ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ 2015-2021 թվականների սքրինինգային ծրագրում մասնակիցների անբավարար ընդգրկման հավանական պատճառը ԱՊՔ-ի սքրինինգի իրականացման «գիտելիքի» և «բժիշկների» հետ կապված զգալի չափերի հասնող խոչընդոտներն են : Խիստ փոխկապակցվածություն է գրանցվել սքրինինգի խոչընդոտների և մասնակիցների բնակչության վայրի, ԱՊՔ-ի ընտանեկան պատմության, ապահովագրության և կրթության մակարդակի միջև: Այս տվյալների կատեգորիաներում բացահայտվել են խոչընդոտների տեսակների դրսևորման զգալի տարբերություն: «Գիտելիքի» բարձր ցուցանիշները և «բժիշկների հետ կապված» սքրինինգ ծրագրին վերաբերող խոչընդոտները ահազանգող են, քանի որ այն կարող է դառնալ զարգացող երկրներում ԱՊՔ վերացման պոտենցիալ խոչընդոտ՝ ԱՀԿ-ի կողմից սահմանած սկրինինգային 70% ծածկույթային թիրախին հասնելու համար :

**Հիմնաբառեր.** ՄՊՎ (HPV), պարվաստում, պապիլոմավիրուս, արդյունավետություն, անվտանգություն:

ОЦЕНКА ОХВАТА И БАРЬЕРОВ ДЛЯ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В АРМЕНИИ

Тер-Минасян В. <sup>1</sup>, Фролов В. <sup>2</sup>, Базикян Г. <sup>1</sup>, Дрампян А. <sup>1</sup>,  
Мокацян А.Г. <sup>1</sup> Андреасян Д. <sup>1</sup>, Манвелян В.Л. <sup>1</sup>,  
Мелкумян А.

<sup>1</sup>Национальный Институт Здравоохранения МЗ РА им.С.Х.Авдалбекяна

<sup>2</sup>Медицинский центр “Астхик”, Ереван, Армения

**Абстракт**

**Введение.**

Раннее выявление посредством скрининга и лечения предраковых поражений шейки матки (РШМ) остается наилучшей превентивной мерой рака шейки матки, с 75% снижением заболеваемости в развивающихся странах. В 2015 году Армения запустила Национальную программу скрининга для женщин в возрасте 30–60 лет, направленную на снижение заболеваемости и смертности от РШМ с предполагаемым достижением 50% охвата скринингом женщин в возрасте 30–60 лет к 2021 году. Однако охват программы составил 328 881, что составляло около 21% женского населения Армении и менее 45% стандарт-

зированного по возрасту (таргетированного) женского населения страны на указанный период.

Целью данного исследования было проанализировать на основе опроса барьеры и препятствия, влияющие на решение людей участвовать в программе скрининга рака шейки матки (РШМ).

**Материалы и методы.**

Репрезентативная выборка данного включала 601 женщину в возрасте 30-60 лет. На основании критериев отбора 119 человек были исключены из-за того, что ранее проходили скрининг, и только 482 женщины приняли участие в опросе. Вопросы опроса были разделены на 3 группы (по барьерам): связанные с психологическими факторами, связанные со знаниями и связанные с отношением участницы опроса к врачу. Анкета состояла из двух частей. Первая часть была направлена на определение социально-демографических характеристик респондентов (одиннадцать критериев, включая возраст, уровень образования, место жительства, статус занятости, семейное положение и количество детей в семье, наличие медицинской страховки, самооценка состояния здоровья, семейный анамнез РШМ). Вторая часть - на выявление

связи и вида барьеров участника с программой скрининга РШМ. Общее количество вопросов составило 35.

**Результаты.** Полученные данные выявили значительное влияние барьеров, связанных со знаниями и отношением к врачам с проживанием в сельской местности, в то время как городские жители в основном упоминали психологические барьеры. Барьеры, связанные со знаниями, были указаны в основном респондентами с неясным семейным анамнезом по РШМ и лицами с высшим образованием. Застрахованные респонденты упоминали барьер, связанный с врачами, в то время как психологические барьеры были в основном выявлены у незастрахованных пациентов. Различия были статистически значимыми ( $p=.023$ ,  $p=.025$ ,  $p=.023$  и  $p=.00867$

соответственно для места проживания, уровня образования, статуса страхования и семейной истории РШМ).

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что значительные показатели барьеров, связанных со знаниями и отношением пациентов к врачам, могли быть потенциальной причиной низкого охвата скрининговой программы 2015-2021 гг. Существует сильная взаимосвязь между барьерами для скрининга и местом проживания, семейным анамнезом СС, страховкой и уровнем образования. в этих категориях данных была выявлена значительная разница в показателях и типов барьеров.

**Ключевые слова.** ВПЧ, вакцинация, папилломавирус, эффективность, безопасность.

## References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, N 3. P. 209–49. doi: 10.3322/caac.21660
- Seyoum T, Yesuf A, Kejela G, Gebremeskel F. Utilization of cervical cancer screening and associated factors among female health Workers in Governmental Health Institution of Arba Minch town and Zuria District, Gamo Gofa zone, Arba Minch, Ethiopia, 2016. *Arch Cancer Res.* 2017].
- Bayu H, Berhe Y, Mulat A, Alemu A. Cervical cancer screening service uptake and associated factors among age eligible women in Mekelle zone, Northern Ethiopia, 2015: a community based study using health belief model. *PLoS One.* 2016;11(3):e0149908.
- World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020. <https://www.who.int/publications/item/9789240014107>. [2022-6-28].
- Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew JB, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):394–407.
- Wilding S, Wighton S, Halligan D, West R, Conner M, O'Connor DB. What factors are most influential in increasing cervical cancer screening attendance? An online study of UK-based women. *Health Psychol Behav Med.* 2020 Aug 7;8(1):314–28).
- Ferdous M, Lee S, Goopy S, Yang H, Rumana N, Abedin T, et al. Barriers to cervical cancer screening faced by immigrant women in Canada: a systematic scoping review. *BMC Womens Health.* 2018 Oct 11;18(1):165. doi: 10.1186/s12905-018-0654-5.)
- <https://healthpiu.am/%d5%bd%d6%84%d6%80%d5%ab%d5%b6%d5%ab%d5%b6%d5%a3%d5%b6%d5%a5%d6%80/>.
- Tadesse F, Megerso A, Mohammed E, Nigatu D, Bayana E. Cervical Cancer Screening Practice Among Women: A Community Based Cross-Sectional Study Design. *Inquiry.* 2023 Jan-Dec;60:469580231159743. doi: 10.1177/00469580231159743.
- Weng, Q., Jiang, J., Haji, F.M. et al. Women's knowledge of and attitudes toward cervical cancer and cervical cancer screening in Zanzibar, Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Cancer* 20, 63 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6528-x>
- Tekle T, Wolka E, Nega B, Kumma WP, Koyira MM. Knowledge, Attitude and Practice Towards Cervical Cancer Screening Among Women and Associated Factors in Hospitals of Wolaïta Zone, Southern Ethiopia. *Cancer Manag Res.* 2020 Feb 11;12:993–1005. doi: 10.2147/CMAR.S240364. PMID: 32104081; PMCID: PMC7023884.
- Lemp JM, De Neve JW, Bussmann H, Chen S, Manne-Goehler J, Theilmann M, Marcus ME, Ebert C, Probst C, Tsabedze-Sibanyoni L, Sturua L, Kibachio JM, Moghaddam SS, Martins JS, Houinato D, Houehanou C, Gurung MS, Gathecha G, Farzadfar F, Dryden-Peterson S, Davies JI, Atun R, Vollmer S, Bärnighausen T, Geldsetzer P. Lifetime Prevalence of Cervical Cancer Screening in 55 Low- and Middle-Income Countries. *JAMA.* 2020 Oct 20;324(15):1532–1542. doi: 10.1001/jama.2020.16244].
- Mukosha M, Muyunda D, Mudenda S, Lubeya MK, Kumwenda A, Mwangi LM, Kaonga P. Knowledge, attitude and practice towards cervical cancer screening among women living with human immunodeficiency virus: Implication for prevention strategy uptake. *Nurs Open.* 2023 Apr;10(4):2132–2141. doi: 10.1002/nop2.1460. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36352500; PMCID: PMC10006627
- Mengesha, M.B., Chekole, T.T. & Hidru, H.D. Uptake and barriers to cervical cancer screening among human immunodeficiency virus-positive women in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health* 23, 338 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02479-w>
- Santesso N, Mustafa RA, Schünemann HJ, Arbyn M, Blumenthal PD, Cain J, Chirenje M, Denny L, De Vuyst H, Eckert LO, Forhan SE, Franco EL, Gage JC, Garcia F, Herrero R, Jeronimo J, Lu ER, Luciani S, Quek SC, Sankaranarayanan R, Tsu V, Broutet N; Guideline Support Group. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Mar;132(3):252–8. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.038. Epub 2015 Dec 14 PMID: 26868062.
- Black, E., Hyslop, F. & Richmond, R. Barriers and facilitators to uptake of cervical cancer screening among women in Uganda: a systematic review. *BMC Women's Health* 19, 108 (2019) <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0809-z>
- Solomon K, Tamire M, Kaba M. Predictors of cervical cancer screening practice among HIV positive women attending adult anti-retroviral treatment clinics in Bishoftu town, Ethiopia: the application of a health belief model. *BMC Cancer.* 2019 Oct 23;19(1):989. doi: 10.1186/s12885-019-6171-6 PMID: 31646975; PMCID: PMC6813043

# ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES (APO) IN 4VHPV VACCINATED ARMENIAN COHORT

Ter-Minasyan V.<sup>1\*</sup>, Frolov V.<sup>2</sup>, Bazikyan G.<sup>1</sup>,  
Mokatsyan H.<sup>1</sup>, Drampyan A.<sup>1</sup>, Manvelyan V.<sup>1</sup>,  
Sahakyan G., Melkumyan H.

<sup>1</sup>National Institute of Health (Yerevan, Armenia)

<sup>2</sup>"Astghik" Medical Center (Yerevan, Armenia)

Corresponding Author:

e-mail: vaheterm@yahoo.com

## Abstract

**Introduction.** High coverage of HPV immunization among girls of target age population can significantly increase the efficiency of Cervical cancer (CC) prevention strategy and help the health system to achieve the target prevalence of 4 cases per 100 000 female population, indicated by WHO in 2020. Decreased prevalence of precancerous conditions and cancers verified by screening, finally resulting in decline of CC mortality rates are the most significant proofs of the vaccination importance as a CC primary prevention measure.

We conducted a retrospective, observational cohort study using clinical data for to verify the influence of HPV vaccine (Gardasil, Merck&CO) on pregnancy outcome in women, vaccinated in RA since 2017 year in the limits of anti-HPV vaccination Program (included in National Vaccination Calendar).

**Materials and Methods.** For the study, we analyzed data contributed by 2 Maternity Hospitals of Yerevan. The clinical data of patients applied to the mentioned Medical Centers within 01.11.2019- 31.10.2023 were retrospectively observed. The data of all 51 women with distal exposure of anti HPV vaccine and all 28 women with pre-pregnancy exposure of anti HPV were engaged in current study. Vaccine exposure windows were considered distal (4vHPV vaccine administered from 22 to 6 weeks before last menstrual period [LMP]) and pre-pregnancy (4vHPV vaccine administered from 42 days before LMP).

The control group was composed by randomly selected women aged 18 to 28 years, who have delivered in one of two mentioned above Maternity Hospitals in the same time frame and have never exposed anti HPV vaccine.

**Results.** The data obtained regarding the prevalence of complications of anti HPV vaccine exposure shown no significant difference in pregnancy complications' prevalence indicators in patients with the distal and pre-pregnancy exposure of the vaccine. The distal and pre-pregnancy exposure to the quadrivalent anti HPV vaccine was not associated with reliably increased risks of adverse pregnancy outcomes.

**Conclusion.** The data obtained make us to conclude about non-affected prevalence of adverse pregnancy outcomes in HPV vaccinated cohort in RA. The study results can serve the background for additional confirmation of the safety of the HPV vaccine. The significant elevation of targeted cohort's engagement will, in our opinion, be one of the most important milestones on the path to increasing the HPV control efficacy, while the negative impact on antepartal health indicators are not anticipated.

**Keywords:** HPV, vaccination, papillomavirus, adverse pregnancy outcome, safety

Ներկայացվեց/Получено/Received 21.07.2024

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 10.09.2024

Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## INTRODUCTION

Cervical cancer (CC), in spite of being highly preventable, is the 2<sup>nd</sup> most common female cancer in women aged 15 to 44 years in Armenia, ranking as the 8<sup>th</sup> leading cause of female cancer. The age standardized incidence per 100 000 females in Armenia is 7.8, while the age standardized mortality per 100 000 females is 4.6 (115 deaths in 2020 year) [1].

The CC is the 4<sup>th</sup> most common cancer among women worldwide. Its prevalence was estimated 604,127 new cases and 341,831 deaths in 2020 [2].

CC prevention efficiency may be provided by high coverage of HPV immunization among girls of proper age frame, which is the essential milestone to achieve the target of 4 cases per 100 000 female population, indicated by WHO in 2020 [3,4]. Decreased prevalence

of precancerous conditions and cancers verified by screening, finally resulting in decline of CC mortality rates are the most significant proofs of the importance vaccination as a CC primary prevention measure [5,6].

Among non-vaccinated women, 4-valent vaccine-type HPV detection declined from 32.4% to 19.4% (40% decrease; odds ratio 0.50, 95% confidence interval 0.26 to 0.97). The HPV trends in US community within >10 years post 4-valent HPV vaccine and post 9-valent vaccine period were investigated. The evidence of vaccine effectiveness and herd protection was determined.

However, ambiguous data exist concerning the safety of the quadrivalent HPV vaccine in context of pregnancy outcomes. Some data from different sources published contain the evidences of arguable influence of HPV vaccine exposure in distal or immediate pre-pregnancy period on pregnancy outcome.

The data regarding prevalence of pregnancy course disorders in anti HPV vaccine exposed cohort is not sufficient to judge about its impact on pregnancy and delivery complication.

HPV vaccination (with Gardasil, Merck&CO approved by WHO) was included in the National Immunization Calendar for females aged 13 starting from December 2017 and was then expanded to include females aged 13-45 and males aged 14-45 starting in February 2019. HPV vaccination coverage rates in 2021 and 2022 were 10.8% and 13.3% respectively, and increased to 23.7% for the period from January to April 2023 (girls aged ≤15, last dose) [7].

There is a significant lack of data on vaccination impact on pregnancy and delivery outcome in Armenian population.

All mentioned above stipulated us to undertake the research, aimed to verify the influence of HPV vaccine (Gardasil, Merck&CO) on pregnancy outcome in women, vaccinated in RA since 2017 year in the limits of anti-HPV vaccination program (included in National Vaccination Calendar).

## MATERIALS AND METHODS

The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in the approval by human research committee. All participants gave written informed consent to participate in the trial and to use their data. The protocol was approved by the Ethics Committee of Named after S.Kh.Avdalbekyan National Institute of Health, RA MOH (Yerevan, Armenia).

The clinical data of patients applied to 2 Medical Centers within 01.11.2019- 31.10.2023 were retrospectively observed. The data of all 51 women with distal exposure of anti HPV vaccine and all 28 women with pre-pregnancy exposure of anti HPV were selected for current study. Vaccine exposure windows were considered distal ( 4vHPV vaccine administered from 22 to 6 weeks before last menstrual period [LMP]) and pre-pregnancy (4vHPV vaccine administered from 42 days before LMP).

The control group was composed of randomly selected 75 women aged 18 to 28 years, who have delivered in one of two mentioned above Maternity Hospitals in the same time frame and have never been exposed to anti HPV vaccine and any teratogenic factor .

### The criteria of inclusion were the following:

1. 16 to 28 years women, whose singleton pregnancies ended between January 1, 2021, and December 15, 2023;
2. who had continuous enrollment from 12 weeks pregnancy through 8 weeks following delivery;
3. who received a 4vHPV vaccine (both doses) in the maximally 6 months period prior to their last menstrual period (LMP).

### Exclusion criteria were the following:

1. Spontaneous abortions (SABs) before 6 weeks' gestation,
2. Medical termination of pregnancy before 12 weeks without medical indication,
3. ectopic pregnancies,
4. multiple gestation pregnancies,
5. gestational trophoblastic disease.
6. exposure of teratogenic medication during pregnancy or in the 8 months before pregnancy
7. women with no routine antepartal and postpartal observation.

For pregnancies that were identified as stillbirths, the outcomes were confirmed through medical record review.

The gestational age was based on the early sonogram data, gestational age at delivery or the estimated delivery date.

## STATISTICAL DATA PROCESSING

Statistical data processing was performed using the statistical software package SPSS 23 (Statistical Package for Social Science 23) to determine any significant difference in APO prevalence between the groups. For a comparative analysis of the group results (between the HPV vaccinated (distal and pre-pregnancy vaccination) and control groups) obtained after intervention the Kolmogorov-Smirnov test was used revealing the pattern of data distribution, followed by the Student's parametric tests for the comparison of group means. When using the Student test for independent samples, the calculation depended on the statistical significance of differences in the variance of the compared groups.

## RESULTS

### The Social-demographic Characteristics of the Study Participants

Socio-demographic indicators among the cohort are represented in Table 1. Average age of the study sample was less than 24.2 years old. The dominating marital status was married (61.3%) More than half of the investigated cohort (115 (56.3%)) were multipara, the complications of previous pregnancy were registered in 24 (20.9%) female .



**Table 1.** The Social-demographic characteristics of the Study Participants' Sample

Characteristic	Total
Age, years	24.2±2.1
<b>Marrital Status</b>	
Married or living together, n (%)	125 (61.3%)
Single, divorced or widowed n (%)	79(38.7%)
<b>Parity</b>	
Primigravida, n (%)	89 (%)
Multipara, n (%)	115 (56.3%)
Complicated previous pregnancy	24 (20.9%)

The data obtained regarding the prevalence of complications of anti HPV vaccina exposure are represented in the Table 2. As it is shown in the Table, exposure to the quadrivalent HPV vaccine was not associated with reliably increased risks of adverse pregnancy outcomes.

### COMPARISON OF DISTAL EXPOSED WITH NON-EXPOSED PATIENTS

#### Somatic complications

The Genital-urinary tract diseases prevalence indicators have not demonstrated significant difference (3 cases among 51 distal exposed pregnancies and 5 cases among 75 unexposed pregnancies; prevalence OR = 0.875; 95% CI = [0.199 - 3.835], p = .859).

Maternal infections were diagnosed in 4 case of 51 exposed pregnancies and 6 cases among 75 unexposed pregnancies (prevalence OR= 0.979; 95% CI: [0.262 -3.658], p = .975) in distal exposed and non-exposed pregnancies).

There was no significant difference as well in Venous complications (6 (11.76 %) cases among 51 distal exposed pregnancies vs 9 (12.0%) cases among 75 unexposed pregnancies; OR = 0.978; 95% CI [ 0.325 - 2.938], p = .966) between distal exposed and non-exposed cohorts).

The Thyroid disorders prevalence indicators as well have not revealed significant difference in distal exposed and non-exposed pregnancies (2 (3.9%) cases among 51 distal exposed pregnancies vs 3 (4%) cases among 75 unexposed pregnancies; OR = 0.979; 95% CI [ 0.158 - 6.080], p = .982).

The prevalence indicators of Blood Circulation Disorders were not significantly different ( 2 (2.67%) vs 1(1.96% ) in distal exposure cohort; prevalence OR = 0.73; 95% CI [ 0.064 - 8.270], p = .799) in exposed and non-exposed patients.

The Anemia prevalence indicators also have not revealed significant difference (18 (35.29%) cases among 51 pre-pregnancy exposed pregnancies and 28 (37.33%) cases among 75 unexposed pregnancies; OR = 0.916; 95% CI [0.437 - 1.921], p = .816).

### Obstetrical complications

The indicators of prevalence of Placental Antepartal Haemorrhage And Discoordination Of Uterine Contraction Activity were not as well characterized by reliable difference : 2 (3.9%) case among 51 exposed pregnancies vs 5 (6.66%) cases among 75 unexposed pregnancies; prevalence OR=0.571; 95% CI [0.107 - 3.066], p = .514 - for antepartal placental bleeding and 5 (9.8%) case among 51 exposed pregnancies vs 8 (10.66%) cases among 75 unexposed pregnancies; prevalence OR = 0.91; 95% CI [0.280 - 2.959], p = .876 - for discoordination of uterine contraction activity.

III - IV Degree Perineal Ruptures were revealed in 1 (1.96 %) case among 51 exposed pregnancies and 2(2.67%) cases of 75 unexposed pregnancies (prevalence OR = 0.730; 95% CI [ 0.644-8.270], p = .799).

Hypertension in Pregnancy (inc. Pregnancy Associated Hypertension, Chronic Hypertension, Severe Pre-Eclampsia and Eclampsia) was diagnosed in 2 (3.9 %) patients in 51 exposed pregnancies and 9 (12 %) women of 75 unexposed pregnancies (prevalence OR= 0.299; 95% CI [ 0.062 - 1.448], p = .134).

SAB have taken place in 4 (7.8 %) cases of 51 exposed pregnancies and 6 (8.0 %) cases among 75 unexposed pregnancies; prevalence OR = 0.553; 95% CI [0.164-1.872], p = .341.

The difference between indicators of Live Births In Term as well wasn't reliable : 47 (92.16%) case among 51 exposed pregnancies and 69 (92%) cases among 75 unexposed pregnancies; prevalence OR=1.02; 95% CI [0.273- 3.819], p = .974.

Preterm Birth (<37 weeks) and IUGR had the identical distribution in groups. Both were diagnosed in 2 (3.9 %) cases among 51 exposed pregnancies and in 3 (4.0 %) cases of 75 unexposed pregnancies (prevalence OR=0.980; 95% CI [0.158 - 6.080], p = .982).

### COMPARISON OF PRE-PREGNANCY EXPOSED WITH NON-EXPOSED PATIENTS.

#### Somatic disorders

The Genital-urinary tract diseases prevalence indicators have not demonstrated significant difference. The GUTI was revealed in 1(3.57%) case among 28 pre-pregnancy exposed pregnancies and 5(6.67%) cases among 75 unexposed pregnancies; OR = 0.519; 95% CI [0.058 - 4.645], p = .557.

Maternal infections was diagnosed in 2 (7.14%) cases of 28 pre-pregnancy exposed pregnancies and in 6 (8.0%) cases among 75 unexposed pregnancies; prevalence OR= 0.885; 95% CI[0.168 - 4.665], p = .884

There was no significant difference as well in Venous complications: 3 (10.7 %) cases of 28 pre-pregnancy exposed pregnancies and 19 (25.3%) cases among 75 unexposed pregnancies; OR = 0.35; 95% CI[0.096 - 1.305], p = .119) between pre-pregnancy exposed and non-exposed cohorts.

The Thyroid disorders prevalence indicators also have not revealed significant difference: 1 case among 28 pre-pregnancy exposed pregnancies and 3 (4%) cas-

Variable	Non-vaccinated N=75	Distal exposure N=51	Pre-pregnancy exposure N=28	Statistical indicator	Distal exposure vs Non-vaccinated	Pre-pregnancy vs Non-vaccinated
<b>Somatic disorders</b>						
<b>Genital -urinary tract diseases</b>	5 (6.67%)	3 (5.88%)	1 (3.57%)	OR	0.875	0.519
				95%CI	[0.199 - 3.835]	[0.058 - 4.645]
				p-value	.859	.557
<b>Maternal infections</b>	6 (8.0%)	4 (7.84%)	2 (7.14%)	OR	0.979	0.885
				95%CI	[0.262 - 3.658]	[0.168 - 4.665]
				p-value	.975	.884
<b>Veinous complications</b>	19 (25.3%)	6 (11.76%)	3 (10.7%)	OR	0.393	0.354
				95%CI	[0.145 - 1.066]	[0.096 - 1.305]
				p value	.0667	.119
<b>Thyroid disorders</b>	3 (4%)	2 (3.9%)	1 (3.57%)	OR	0.979	0.889
				95%CI	[0.158 - 6.080]	[0.089 - 8.920]
				p-value	.982	.920
<b>Blood circulation disorders</b>	2 (2.67%)	1(1.96%)	---	OR	0.730	0.516
				95%CI	[0.064 - 8.270]	[0.024 - 11.078]
				p-value	.799	.672
<b>Anemia</b>	28 (37.33%)	18 (35.29%)	10 (35.71%)	OR	0.916	0.933
				95%CI	[0.437 - 1.921]	[0.378 - 2.302]
				p-value	.816	.880
<b>Obstetrical complications</b>						
<b>Placenta previa and placenta abruptio caused antepartal bleeding</b>	5 (6.66%)	2 (3.9%)	1(3.57%)	OR	0.571	0.519
				95%CI	[0.107 - 3.066]	[0.058 - 4.645]
				p-value	.514	.557
<b>Discoordination of uterine conraction activity</b>	8 (10.66)	5 (9.8%)	3 (10.71)	OR	0.910	1.005
				95%CI	[0.280 - 2.959]	[0.247 - 4.093]
				p-value	.876	.994
<b>III - IV degree perineal rupture</b>	2 (2.67%)	1 (1.96%)	----	OR	0.730	0.516
				95%CI	[0.064 - 8.270]	[0.024 - 11.078]
				p-value	.799	.672
<b>Hypertension in Pregnancy (inc. PAH, CHH, severe pre-eclampsia and eclampsia)</b>	9 (12%)	2 (3.9%)	1 (3.57%)	OR	0.299	0.272
				95%CI	[0.062 - 1.448]	[0.033 2.249]
				p-value	.134	.227
<b>SAB</b>	6 (8.0 %)	4 (7.8%)	2 (7.14%)	OR	0.979	0.885
				95%CI	[0.262 - 3.658]	[0.168 - 4.665]
				p value	.975	.884
<b>Live births in term</b>	69 (92.0 %)	47 (92.16 %)	26 (92.86%)	OR	1.022	1.130
				95%CI	[0.273 - 3.819]	[0.214 - 5.961]
				p-value	.974	.885
<b>Preterm birth (&lt;37 weeks):</b>	3 (4.0%)	2 (3.9%)	1 (3.6%)	OR	0.980	0.889
				95%CI	[0.158 - 6.080]	[0.089 - 8.920]
				p value	.982	.920
<b>SGA/IUGR births</b>	3 (4.0%)	2 (3.90%)	1 (3.60%)	OR	0.980	0.889
				95%CI	[0.158 - 6.080]	[0.089 - 8.920]
				p-value	.982	.920

es among 75 unexposed pregnancies; OR = 0.89; 95% CI [ 0.089 - 8.92], p = .920.

Blood circulation disorders were not registered in pre-pregnancy vaccinated patients 0 (0%) and 2 (2.67%) cases were revealed among 75 unexposed pregnancies; (OR= 0.516; 95% CI [0.024 - 11.78], p = .672).

The Anemia prevalence indicators also have not revealed significant difference : 10 (35.7%) cases among 28 pre-pregnancy exposed pregnancies and 28 (37.3%) cases among 75 unexposed pregnancies; OR = 0.933; 95% CI [0.378 - 2.303], p = .880).

### Obstetrical complications

Placenta previa and placenta abruptio caused antepartal bleeding was diagnosed in 1 (3.57%) case among 28 pre-pregnancy vaccinated patients and 5 (6.66%) cases of 75 unexposed pregnancies (prevalence OR = 0.52; 95% CI [0.058-4.645],  $p = .5571$ ).

Discoordination of uterine contraction activity was detected in 3 (10.7%) cases of 28 patients vaccinated in pre-pregnancy period and 8 (10.67%) cases among 75 unexposed patients; prevalence OR= 1.00; 95% CI [0.25 - 4.09],  $p = .994$ .

III - IV degree perineal ruptures were not registered in pre-pregnancy vaccinated patients while 2 (2.67%) cases of III - IV degree perineal ruptures were revealed among 75 unexposed pregnancies; (prevalence OR = 0.516; 95% CI [0.024 - 11.078],  $p = .672$ ).

Pregnancy Hypertension was diagnosed in 1 (3.57%) patient of 28 exposed pregnancies and in 9 (12%) cases among 75 unexposed pregnancies (prevalence OR = 0.272; 95% CI [0.033 - 2.249],  $p = .227$ ).

SAB has taken place in 2 (7.14%) cases among 28 with pre-pregnancy exposure of vaccine and 6 (8.0%) cases among 75 unexposed pregnancies; (prevalence OR = 0.88; 95% CI [0.168 - 4.665],  $p = .885$ ).

The difference between indicators of live births in term as well wasn't reliable: 26 (92.86%) case among 28 exposed participants and 69 (92.0%) cases among 75 unexposed pregnancies; prevalence OR = 1.130; 95% CI [0.214- 5.961],  $p = .885$ .

Preterm birth (<37 weeks) / IUGR were registered in 1 (3.6%) case among 28 pre-pregnancy exposed patients and in 3 (4.0%) cases among 75 unexposed pregnancies; prevalence OR=0.889; 95% CI [0.089 - 8.920],  $p = .920$ .

### DISCUSSION

HPV is a persisting condition that can lead to serious complications inclusive cancer diseases. In published multiple researches with great observational cohorts it was shown that the inadvertent administration of 4vHPV during the peri-conceptual period or during pregnancy was not associated with increased risks of choriamnionitis, PROM, preterm birth, SGA newborns and major structural birth defects. It was also reported that distal or periconceptual 4vHPV exposure was not associated with pregnancy hypertensive disorders [8-11].

The study involving U.S. military women aged 17-28 years who had at least one pregnancy between 2017-2014 showed no relationship between HPV vaccination during pregnancy and adverse outcomes for the mother or the newborn [12].

Wang A, Liu C, Wang Y, et al., performed systematic review for comparison of HPV vaccine exposed pregnancies with the unexposed pregnancies. The RR was calculated. No higher risk for spontaneous abortion (RR, 0.99 [95% CI, 0.90 to 1.08]); stillbirth (RR, 1.16 [95% CI, 0.71 to 1.90]); small for gestational age (RR, 0.96 [95% CI, 0.86 to 1.07]); preterm birth (RR, 1.04 [95% CI, 0.91 to 1.18]); or birth defects (RR, 1.18 [95% CI, 0.97 to 1.43])

or any adverse pregnancy outcomes was revealed [13].

Yan X, Li H, Song B, Huang G, Chang Q, et al. (2023) conducted investigation (systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis) of vaccinated and non-vaccinated female cohorts to estimate the risks of adverse pregnancy outcomes, including spontaneous abortion, birth defects, stillbirth, SGA, preterm birth and ectopic pregnancy. No additional risks for HPV vaccine exposures in periconceptual period or during pregnancy was revealed [14].

Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, et al (2017) investigated a cohort of Denmark female population with registered pregnancy termination between October 1, 2006, and November 30, 2013. National registry content was examined to compare the data on vaccination (with adverse pregnancy outcomes - spontaneous abortion, stillbirth, major birth defect, small size for gestational age, low birth weight, and preterm birth) with the data of non-vaccinated cohort. The propensity score in a 1:4 ratio was matched with non-vaccinated women. The authors came to conclusion that quadrivalent HPV vaccination during pregnancy was not associated with a significantly higher risk of APO comparatively with the non vaccinated cohort [15].

Lipkind H. S. et al. (2017) and Faber MT et al. (2019) as well found no increased risk of spontaneous abortion, stillbirth, or infant mortality following unintended HPV vaccination during pregnancy [16,17].

Our research evidence indicates that Armenian females exposed 4vHPV in their distal (1 year before pregnancy) or pre-pregnancy (8 weeks before pregnancy) periods within limits of National HPV vaccination program didn't demonstrate reliable discrepancy in APO risk incidences compared with the non-exposed participants. The performed comparative statistical analysis of the assessed indicators has revealed the ORs<1 for APOs' indicators. The chance of investigated APOs development in anti HPV vaccine exposed cohort does not exaggerate that in non-exposed sample cohort. The ORs>1 in Live birth in term (1.2544 & 1.1338 correspondingly for pre-pregnancy and distal exposure indicators) are the evidence of comparatively higher probability for Live birth in term in exposed cohort.

The limitation of our study is not-evaluated cohort of probably terminated pregnancy. We were also limited by low number of the study group participants. The later limitation is most likely explained by still low coverage of the vaccination program in Armenia.

### CONCLUSION

The data obtained make us to conclude about non-affected prevalence of adverse pregnancy outcomes in 4vHPV vaccinated cohort in RA. The study results can serve the background for additional confirmation of the safety of the 4vHPV vaccine. The significant elevation of targeted cohort's engagement will, in our opinion, be one of the most important milestones on the path to increasing the CC control efficacy, while the negative impact on perinatal health indicators is not anticipated.

ՀՂԻՈՒԹՅԱՆ ԱՆԲԱՐԵՆՊԱՍՏ ԵԼՔԵՐԸ  
ՀԱՅԱՍՏԱՆՈՒՄ 4Վ-ՄՊՎ-ՈՎ ՊԱՏՎԱՍՏՎԱԾ  
ԿԱՆԱՆՑ ՄՈՏ

Տեր-Մինասյան Վ.<sup>1</sup>, Ֆրոլով Վ.<sup>2</sup>, Բազիկյան Գ.<sup>1</sup>,  
Դրամփյան Ա.<sup>1</sup>, Մոկացյան Հ.Գ.<sup>1</sup> Անդրեասյան Դ.<sup>1</sup>,  
Մանվելյան Վ.Լ.<sup>1</sup>, Մելքունյան Հ.

<sup>1</sup>Հայաստանի Հանրապետության Առողջապահության նախարարության Ակադեմիկոս Ս. Ավդաբեկյանի անվան առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

<sup>2</sup>«Աստղիկ» բժշկական կենտրոն, Երևան, Հայաստան

### Ամփոփագիր

**Ներածություն.** Թիրախային տարիքի աղջիկների շրջանում պատվաստումների բարձր ծածկույթը կարող է զգալիորեն բարելավել արգանդի պարանոցի քաղցկեղի կանխարգելման ռազմավարությունների արդյունավետությունը և օգնել առողջապահական համակարգին հասնել 2020 թվականին ԱՀԿ-ի կողմից նշված՝ 4 դեպք 100,000 կին բնակչության հաշվով թիրախային ցուցանիշին: Սըրի-ինգի արդյունքներով հաստատված նախաքաղցկեղային վիճակների և քաղցկեղի տարածվածության նվազումը, որն ի վերջո հանգեցնում է արգանդի պարանոցի քաղցկեղից մահացության մակարդակի նվազմանը, պատվաստումների կարևորության ամենակարևոր վկայությունն է որպես արգանդի պարանոցի քաղցկեղի առաջնային կանխարգելման միջոց:

Որպես Պատվաստումների ազգային օրացույցում ներառված ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումների ծրագրի մաս, մենք իրականացրել ենք ռետրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտություն՝ կլինիկական տվյալների կիրառմամբ ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստանյութի (Gardasil, Merck&CO) ազդեցությունը Հայաստանի Հանրապետությունում 2017 թվականից ի վեր պատվաստված կանանց հղիության վրա գնահատելու նպատակով:

### НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ (НИБ) У 4в-ВПЧ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН АРМЕНИИ

Тер-Минасян В.<sup>1</sup>, Фролов В.<sup>2</sup>, Базикян Г.<sup>1</sup>, Мокацян Р.<sup>1</sup>,  
Драмбян А.<sup>1</sup>, Манвелян В.<sup>1</sup>, Саакян Г., Мелкумян А.

<sup>1</sup>Национальный институт здравоохранения имени С.Х.Авдалбекяна

<sup>2</sup>Медицинский центр «Астхик», Ереван, Армения

### Абстракт

**Введение.** Высокий охват вакцинацией против ВПЧ среди девочек целевого возраста может значительно повысить эффективность стратегии профилактики рака шейки матки (РШМ) и помочь системе здравоохранения достичь целевого показателя распространенности 4 случая на 100 000 женского населения, указанного ВОЗ в 2020 году. Снижение распространенности предраковых состояний и онкологических заболеваний, подтвержденных результатами скрининга, в конечном итоге приводящее к снижению показателей смертности от РШМ, являются наиболее значимыми доказательствами важности вакцинации как меры первичной профилактики РШМ.

Нами проведено ретроспективное когортное исследование с использованием клинических данных для оценки влияния вакцины против ВПЧ (Гардасил, Merck&CO) на исход беременности у женщин, вакцинированных в РА с 2017 года в рамках Программы вакцинации против ВПЧ (включена в Национальный календарь вакцинации).

**Материалы и методы.** Проанализированы данные, предоставленные 2 родильными домами. Клинические

данные пациенток, обратившихся в указанные медицинские центры в период с 01.11.2019 по 31.10.2023, были ретроспективно изучены. В текущем исследовании были использованы данные всех 51 женщины с дистальным воздействием вакцины против ВПЧ и всех 28 женщин с воздействием вакцины против ВПЧ до беременности. Окна воздействия вакцины считались дистальными если вакцина 4vHPV вводилась в период с 22 по 6 недель до начала последней менструации и до беременности - вакцина 4vHPV вводилась в период с 42 дней до последней менструации. Контрольную группу составили случайно выбранные женщины в возрасте от 18 до 28 лет, которые рожали в одном из двух указанных выше родильных домов в один и тот же период времени и никогда не подвергались вакцинации против ВПЧ.

**Результаты.** Полученные данные не показали существенной разницы в показателях распространенности осложнений беременности у пациенток с дистальным и воздействием вакцины так же как и с воздействием вакцины за 22-6 недель до начала последней менструации. Воздействие квадριвалентной вакцины против ВПЧ не было связано с достоверно повышенными рисками неблагоприятных исходов беременности.

**Заключение.** Полученные данные позволяют сделать вывод о неизмененной распространенности неблагоприятных исходов беременности в когорте вакцинированных против ВПЧ при РА. Результаты исследования могут служить фоном в качестве дополнительного подтверждения безопасности вакцины против ВПЧ. Значи-

**Հիմնաբառեր.** HPV, պարվաստում, պապիլոմավիրուս, հղիության անբարենպաստ ելք, անվերանգություն

тельное повышение вовлеченности целевой когорты, по нашему мнению, станет одним из важнейших этапов на пути повышения эффективности контроля ВПЧ, при этом, не ожидается отрицательного влияния на показате-

ли пренатального здоровья.

**Ключевые слова:** ВПЧ, вакцинация, папилломавирус, неблагоприятный исход беременности, безопасность

## References

1. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/51-armenia-fact-sheets.pdf>.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, N 3. P. 209–49. doi: 10.3322/caac.21660
3. GLOBOCAN 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/51-armenia-fact-sheets.pdf>
4. Roadmap to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem in the WHO European Region 2022–2030. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. Hall MT, Simms KT, Jie-Bin Lew, Smith MA, Brotherton JML, Saville M et al. The projected time frame until cervical cancer elimination in Australia: a modeling study. *Lancet.* 2019;4(1):e19–27. doi:10.1016/S2468-2667(18)30183-X
6. Liao CI, Francoeur AA, Kapp DS, Caesar MA, Huh WK, Chan JK. Trends in human papillomavirus-associated cancers, demographic characteristics, and vaccinations in the US, 2001–2017. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e222530. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.2530
7. Davies P, Aluloski I, Aluloski D, Dizdarevic Maksumic A, Ghayrat Umarzoda S, Gutu V, Ilmammedova M, Janashia A, Kocinaj-Berisha M, Matylevich O, Pidverbetsky B, Rzayeva G, Sahakyan G, Siljak S, Ten E, Veljkovic M, Yildirimkaya G, Ylli A, Zhylkaidarova A, Melnic E. Update on HPV Vaccination Policies and Practices in 17 Eastern European and Central Asian Countries and Territories. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023 Dec 1;24(12):4227–4235. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.12.4227. PMID: 38156858
8. Gargano JW, Park IU, Griffin MR, Niccolai LM, Powell M, Bennett NM, Johnson Jones ML, Whitney E, Pemmaraju M, Brackney M, Abdullah N, Scahill M, Dahl RM, Cleveland AA, Unger ER, Markowitz LE; HPV-IMPACT Working Group. Trends in High-grade Cervical Lesions and Cervical Cancer Screening in 5 States, 2008–2015. *Clin Infect Dis.* 2019 Apr 8;68(8):1282–1291. doi: 10.1093/cid/ciy707. PMID: 30137283; PMCID: PMC6783904
9. Spinner C, Ding L, Bernstein DI, Brown DR, Franco EL, Covert C, Kahn JA. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. *Pediatrics.* 2019 Feb;143(2):e20181902. doi: 10.1542/peds.2018-1902. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30670582; PMCID: PMC6361347.
10. Safety who.int (<https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety>),
11. Yan X, Li H, Song B, Huang G, Chang Q, Wang D and Yan P (2023), Association of periconceptual or pregnancy exposure of HPV vaccination and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Front. Pharmacol.* 14:1181919. doi: 10.3389/fphar.2023.1181919
12. Anna T. Bukowinski, Clinton Hall, Richard N. Chang, Gia R. Gumbs, Ava Marie S. Conlin, Maternal and infant outcomes following exposure to quadrivalent human papillomavirus vaccine during pregnancy, *Vaccine*, Volume 38, Issue 37, 2020, Pages 5933–5939, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.073>
13. Wang A, Liu C, Wang Y, Yan X, Li H, Song B, Huang G, Chang Q, Wang D and Yan P (2023), Association of periconceptual or pregnancy exposure of HPV vaccination and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Front. Pharmacol.* 14:1181919. doi: 10.3389/fphar.2023.1181919
14. Yan X, Li H, Song B, Huang G, Chang Q, Wang D and Yan P (2023) Association of periconceptual or pregnancy exposure of HPV vaccination and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1181919>
15. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2017 Mar 30;376(13):1223–1233. doi: 10.1056/NEJMoa1612296. PMID: 28355499
16. Faber MT, Duun-Henriksen AK, Dehlendorff C, Tatla MK, Munk C, Kjaer SK. Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy. *Vaccine.* 2019 Jan 7;37(2):265–271. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.030. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30503078
17. Lipkind H. S., Vazquez-Benitez G., Nordin J. D., Romitti P. A., Naleway A. L., Klein N. P., et al. (2017). Maternal and infant outcomes after human papillomavirus vaccination in the periconceptual period or during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 130 (3), 599–608. 10.1097/aog.0000000000002191

# EFFICACY AND SAFETY OF HPV VACCINE: A REVIEW OF THE LITERATURE

**Ter-Minasyan V.<sup>1\*</sup>, Frolov V.<sup>2</sup>, Bazikyan G.<sup>1</sup>,  
Manvelyan V.<sup>1</sup>, Mokatsyan H.<sup>1</sup>, Drampyan A.<sup>1</sup>,  
Melkumyan H.**

<sup>1</sup>*National Institute of Health (Yerevan, Armenia)*

<sup>2</sup>*"Astghik" Medical Center (Yerevan, Armenia)*

Corresponding Author:

e-mail: vaheterm@yahoo.com

Ներկայացվեց/Получено/Received **21.07.2024**

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted **10.09.2024**

Տպագրվեց/Опубликовано/Published **15.10.2024**

## Abstract

We have undertaken a generalized presentation of data on aspects of the effectiveness and safety of various HPV vaccination measures available in the English-language literature. The review includes 50 sources (5 of which are systematic reviews) published over the past 10 years. The selection was made by matching the subjects of the studies to current concepts of HPV infection control and including all the predefined keywords. The data studied included reports and recommendations of the WHO, health authorities of European countries and USA, the results of observational studies and clinical trials studying the effectiveness of different vaccinations programs, as well as systematic reviews. The core part of the review presents data published by WHO and special task forces of US preventive services, as well as the authors of multi-center studies in European countries, devoted to a comparative analysis of the effectiveness of various vaccination programs in countries with different income levels. The analysis attempts to highlight efficacy of HPV vaccine and its safety issues.

The reviewed provides the basis and motivational framework to analyze the clinical efficacy, safety and cost efficacy of the vaccine used in RA. The subsequent implementation of community based study will contribute to the adequate evaluation of the anti-HPV vaccination program in RA as a primary prevention measure for cervical cancer.

**Keywords:** HPV, vaccination, papillomavirus, vaccination efficacy, safety

## INTRODUCTION

Despite being highly preventable, the cervical cancer (CC) is nevertheless the fourth most common cancer among women worldwide, with an estimated 604,127 new cases and 341,831 deaths in 2020. (GLOBOCAN 2020). In Armenia CC is the second most common female cancer in women aged 15 to 44 years. It ranks\* as the eighth leading cause of female cancer in Armenia. The age standardized incidence of the condition per 100 000 females composes 7.8, while the age standardized mortality per 100 000 females is 4.6 (65 deaths in 2020 year ) [1].

Efficacy of CC primary prevention can be ensured by high coverage of HPV immunization among girls aged 9–14, which is the important measure in achieving the target of 4 cases per 100 000 female population, indicated by WHO in 2020 [2]. It is considered one of two “best-buy” interventions in low and middle-income countries (the second one is the CC screening) [3], proved that the measure leads to the reduction of pre-cancerous conditions and cancers verified by screening, ultimately resulting in decline of CC mortality rates [4,5].

To develop the adequate strategy of CC elimination, 135 (45 in Europe) countries in the world have implemented routine HPV vaccination programs in 2022 with

involvement of 58% proportion of young female population. Routine vaccination of males as well contribute to decline of HPV-related cancers in males and females [6]. Today, already 20 countries vaccinate males as well.

HPV vaccination was included in the Armenian National Immunization Calendar for females aged 13 starting in December 2017 and was then expanded in February 2019 to include females aged 13–45 and males aged 14–45. Vaccinations are provided through primary health care clinics using the 4-valent (Gardasil) vaccine with a 2 dose schedule (0 and 6 months). HPV vaccination coverage rates in 2021 and 2022 were 10.8% and 13.3% respectively, and increased to 23.7% for the period from January to April 2023 (girls aged ≤15, last dose) [7].

This literature review aimed to conclude recent international data regarding the efficacy of HPV vaccine’ as well as its influence on fertility function and pregnancy outcome.

## METHOD

A literature search for the topic was conducted from Google Scholar and PubMed using appropriate keywords (HPV, Vaccination, efficacy, safety). The initial search has identified 1030 works published. The review includes 50 sources (5 of which are systematic reviews)

published over the past 10 years. The selection was made by matching the subjects of the studies to current concepts of HPV infection control and including all the predefined keywords. The data studied included reports and recommendations of the WHO, health authorities of European countries and USA, the results of observational studies and clinical trials studying the effectiveness of different vaccinations programs, as well as systematic reviews. The core part of the review presents data published by WHO and special task forces of US preventive services, as well as the authors of multi-center studies in European countries, devoted to a comparative analysis of the effectiveness of various vaccination programs in countries with different income levels.

### HPV VACCINE EFFICACY

Multiple studies were undertaken in different countries to verify the real efficacy of HPV vaccination. The overall analysis of studies estimating the prevalence of HPV associated cancers included 9.529 vaccinated at age 14-17 and 17 838 non-vaccinated women. The comparative analysis of the results showed the complete absence of HPV associated cancer cases in vaccinated group vs prevalence 8.0 (CI 95% 4.3-15) (cervical, vulvar, oro-pharyngeal, vaginal, anal) in non-vaccinated group with particular prevalence of CC 6.4 (CI 95% 3.2-13) [8].

The evaluated studies have shown that the vaccine provides close to 100% protection against the infection and pre-cancerous conditions caused by certain types of HPV. Administering the vaccine to boys and girls between 9 and 12 years old can prevent more than 90% of HPV cancers when they get older [ 9-12].

According to results obtained by Scottish researchers Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K et al (2017), vaccination with a bivalent vaccine resulted in an unprecedented reduction in the circulation of the HPV types included in the vaccine and all HPV types against which the vaccine provided cross-protection [13].

Australian researchers Ali et al (2013) came to similar conclusions. They have found, that quadrivalent vaccine led to the total disappearance of genital warts among young people from vaccinated cohorts [14]. Genital warts related efficacy of HPV vaccine was similarly positively evaluated by multiple researchers [15,16].

A monitoring study in the state of Connecticut (USA) aimed to analyze rates of CIN2+ among women aged 21-39 years between 2008 and 2015, as well as conduct a comparative assessment of rates taking into account levels of vaccination coverage (4-valent HPV vaccine). It was began with offering the 4-valent HPV vaccine to girls aged 11 and 12 in 2006, along with catch-up immunization through age 26 [17,18]. As a result, significant reduction in CIN2+ incidence rates among women aged 21-26 years was revealed, with the utmost reduction in incidence among women aged 21-22 years (the highest vaccination coverage rates).

The investigation conducted by C. Spinner, L. Ding, D. I. Bernstein et al., in 2019 [19] has aimed to deter-

mine the prevalence of vaccine-type HPV in adolescent and young adult population including vaccinated (to evaluate vaccine effectiveness) and non-vaccinated (to evaluate herd protection) women in post-vaccination 11 years period.

Female patients 13 to 26 years of age were recruited for 4 studies from 2006 to 2017. The proportion of vaccinated and non-vaccinated positive for vaccine-type HPV women across the studies, and the odds of positivity for vaccine-type HPV using logistic regression were determined. As a result, HPV detection decreased from 35% to 6.7% in vaccinated women (4-valent vaccine-type H (80.9% decline; odds ratio 0.13, 95% confidence interval 0.08 to 0.22)).

Among non-vaccinated women, 4-valent vaccine-type HPV detection declined from 32.4% to 19.4% (40% decrease; odds ratio 0.50, 95% confidence interval 0.26 to 0.97). The HPV trends in US community within >10 years post 4-valent HPV vaccine and post 9-valent vaccine period were investigated. The evidence of vaccine effectiveness and herd protection was determined.

The Swedish investigators have showed decreased risk of CC in women under 28 years of age vaccinated before age 17. It was 88% lower than in non-vaccinated Swedish women in the same age group [20].

The systematic review and meta-analysis performed by Drolet M, Bénard É, Pérez N in 2019, includes data describing up to 8 years of post-vaccination follow-up of 60 million individuals. The received data showed compelling evidence of the substantial impact of HPV vaccination programs on HPV persistence and CIN2+ among girls and women, as well as on anogenital warts incidence among girls, women, boys, and men. Besides of that, the programs with multi-cohort vaccination and high vaccination coverage demonstrated a greater direct impact and herd protection effects [21].

### HPV VACCINE SAFETY

HPV vaccines have demonstrated an excellent safety profile in clinical trials in the post-licensing period:

- 270 million doses of HPV vaccine have been administered since 2006
- Research on safety issues of more than 1 million people.
- No other limitations have been identified with vaccines, except for 1) syncope, which was affected by the stress of injections, 2) anaphylactic shock [22].

The WHO Global Committee on Vaccine Safety has reviewed the safety of HPV vaccines for the following:

- Adverse effects regarding pregnancy
- Aluminum adjuvant (quadrivalent vaccine)
- Syncope and anaphylaxis
- Vein thrombosis and stroke
- Autoimmune diseases (multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome) and cerebral vasculitis
- Complex regional pain syndrome and/or other chronic pain conditions
- Postural orthostatic tachycardia syndrome
- Primary ovarian failure

The WHO Global Committee on Vaccine Safety considers the safety of HPV vaccination to be very high [22].

### HPV VACCINE AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES (APO)

The study involving U.S. military women aged 17–28 years who had at least one pregnancy between 2017–2014 showed no relationship between HPV vaccination during pregnancy and adverse outcomes for the mother or the newborn [23].

Wang A, Liu C, Wang Y, et al., performed systematic review for comparison of HPV vaccine exposed pregnancies with the unexposed pregnancies. The RR was calculated. No higher risk for spontaneous abortion (RR, 0.99 [95% CI, 0.90 to 1.08]); stillbirth (RR, 1.16 [95% CI, 0.71 to 1.90]); small for gestational age (RR, 0.96 [95% CI, 0.86 to 1.07]); preterm birth (RR, 1.04 [95% CI, 0.91 to 1.18]); or birth defects (RR, 1.18 [95% CI, 0.97 to 1.43]) or any adverse pregnancy outcomes was revealed [24].

Yan X, Li H, Song B, Huang G, Chang Q, et al. (2023) conducted investigation of vaccinated and non-vaccinated female cohorts to estimate the risks of adverse pregnancy outcomes, including spontaneous abortion, birth defects, stillbirth, SGA, preterm birth and ectopic pregnancy. No additional risks for HPV vaccine exposures in periconceptional period or during pregnancy was revealed [25].

Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, et al (2017) investigated a cohort of Denmark female population with registered pregnancy termination between October 1, 2006, and November 30, 2013. National registry content was examined to compare the data on vaccination (with adverse pregnancy outcomes - spontaneous abortion, stillbirth, major birth defect, small size for gestational age, low birth weight, and preterm birth) with the data of non-vaccinated cohort. The propensity score in a 1:4 ratio was matched with non-vaccinated women. The authors came to conclusion that quadrivalent HPV vaccination during pregnancy was not associated with a significantly higher risk of APO comparatively with the non vaccinated cohort. [26].

Some other researches have also investigated the association between human papillomavirus (HPV) vaccination and adverse pregnancy outcomes. This study set out to verify any association between HPV vaccination during pregnancy and subsequent risk of spontaneous abortion, stillbirth, and one-year infant mortality. It was found no increased risk of spontaneous abortion, stillbirth, or infant mortality following unintended HPV vaccination during pregnancy [27]. Analysis of multiple other researches targeting APO revealed no increased risk of spontaneous abortion, stillbirth, neonatal mortality or negative infant outcomes associated with HPV vaccination during pregnancy [28–30]. Some additional benefits of HPV vaccination in reducing APO was reported by Yuill S, Velentzis LS, Smith M et al., in 2021 [31]. Having analyzed the data of 1380424 individuals the researchers came to the conclusion that HPV vacci-

nation during pregnancy is better postponed until after this period. However, no significant evidence was found to indicate that vaccination was dangerous and unsafe during pregnancy [30]. Further studies are needed to draw a more definitive conclusion. The deep further investigation is required to acquire results that could become milestone in the management of cervical precancerous lesions and prevention of APOs.

Two studies defined SGA as birthweight less than the 10th percentile for gestational age [32,33], one study<sup>15</sup> defined by additionally accounting for sex. Compared with the unexposed pregnancies, HPV vaccine exposed pregnancies were associated with no higher risk for SGA

### HPV VACCINE AND FERTILITY

Currently there is no estimated evidence on the impact of the HPV infection and anti HPV vaccine on the rates of fertility disorders.

The net protection effect of 9-valent HPV genotypes against female infection and miscarriage/infertility is not clear, yet the impact of this virus on health reproduction is evident. Accordingly, the value of HPV vaccination in adolescent females is supported for not only preventing cancer but also couple infertility [34].

CDC has published official data regarding fertile function of female after HPV vaccination. The report provided an uncertain conclusion: “HPV vaccine does not cause fertility problems” [35].

HPV vaccination has no effect on fertility, no confirmed cases of primary ovarian failure among HPV vaccine recipients in the United States was revealed in accordance with USA Vaccination Adverse Event Reporting Registration system (VAERS), 2014–2017. The research includes follow up of 28 million vaccine doses administered to female and male population with 7244 reports of adverse reactions (259 reports per 1,000,000 doses). 97.4% of these had non-serious character (dizziness, headache, injection site reactions) and three reports were comparable to diagnosis of primary ovarian failure, but eventually were not confirmed. No unusual or unexpected manifestations after vaccination were revealed. The incidence of serious manifestations, including primary ovarian failure, was within the range registered in the period before the introduction of the HPV vaccine [36, 37].

The data received via prospective study - follow-up of 996,300 adolescent girls and young women aged 11–34 years from 2007 to 2016 revealed the identical frequency of primary ovarian failure with complete absence of its association with HPV vaccine administration [38].

A comparison of the average probability of fertilization was made in a study of vaccinated and non-vaccinated women, including 3.483 women planning pregnancy, as well as 1.222 of their partners over a 12-month follow-up period. The results showed that HPV vaccination had no effect on the ability to get pregnant. The researchers evaluated fecundability and 95% confidence



intervals (CI) for pre - HPV vaccination Pap test. The obtained data revealed that patients with history of STD & PID (risk group of HPV), had higher post vaccination fecundability than those not vaccinated (FR=1.35, 95% CI: 0.99, 1.86). Authors concluded, that anti-HPV vaccine is positively associated with fecundability in women with positive STD history in spite of the fact that the later had insignificant general effect on fecundability [39].

Another research results demonstrate a polygenic role of HPV infection in all stages of human reproduction, especially the pathogenetical involvement of oxidative stress caused by HPV 16, 18, inducing DNA damage and genomic affect as well as the reproductive system HPV-infected cells-directed immune response. HPV infection associated reproductive impairment, and the availability of highly effective and safe prophylactic anti-HPV vaccines are composing another strong importance of the vaccination to achieve significant decrease HPV-associated cancers' prevalence the HPV-associated human reproduction impairment and even mediated improvement of fertility indicators on population levels [40].

There is substantial concern over infertility after HPV vaccination, particularly in light of case studies that revealed early menopause or premature ovarian insufficiency (POI) in six young women between the ages of 13 and 21 within a year of immunization [41,42].

POI is a clinical condition characterised by decreased estradiol levels, high gonadotrophins, and menstrual cycle disorders (amenorrhoea or oligomenorrhoea) before the age of 40 [42]. There have been some documented occurrences of spontaneous pregnancies in women with POI, and there is currently no established treatment that might induce ovarian activity and increase the likelihood of natural fecundability [43].

Multiple backgrounds of POI - HPV vaccines relationship have been put out, including autoimmune reactions to the aluminum adjuvant in the vaccine and purported ovarian toxic effects [44].

Postvaccination autoimmunity (POI) has not been proven to have a specific cause, but it is theoretically possible, and vaccine-induced polysorbate 80 exposure levels are quite low compared to dangerous levels. Consequently, such a risk ought to be seen as theoretically irrational[44,45].

Conversely, several vaccines that do not raise the risk of POI contain polysorbate 80, including those against rotavirus, tetanus, influenza, hepatitis A and B, meningococcal and pneumococcal infections, diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis [45,46]. Furthermore, a recent study established the safety of HPV vaccination in relation to the reproductive and pregnancy outcomes of women undergoing IVF.. In comparison to unvaccinated women, Demir et al. demonstrated that HPV-vaccinated patients had an identical frequency of retrieved oocytes and mature oocytes. However, there were no statistically significant changes in implantation, clinical, and continuing pregnancy rates [47, 48]. It follows that the HPV vaccine's impact on fertility is justified.

Tatang et al. examined the VAERS database for POI cases and discovered a possible safety signal regarding POI following HPV immunization [46]. They claimed that the true risk would be lower as compared to the CC lifetime risk if that signal was supported by more epidemiological research [48, 49].

Another researchers have reported on the potential adverse impact of the anti-HPV vaccine on fecundability. According to the results, women who had the HPV vaccination had a lower likelihood of ever becoming pregnant than women in the same age range who did not. Therefore, more research on how the HPV vaccine affects fertility is necessary [50].

Conclusion. Not all investigators are unanimous in their opinion regarding the safety of the Vaccine and the absolute absence of its impact on reproductive functions.

Having analyzed the results of the studies, point out the need for further deep research to scope the results of various types of anti-HPV vaccines' implementation. Its particular importance should be also emphasized in context of provision greater confidence to primary care workers who carry out direct outreach work with the vaccination program potential beneficiaries.

The reviewed data allow to conclude regarding the high appropriateness of analyzing the clinical efficacy, safety and cost efficacy of the vaccine used in RA. The implementation of community based study will contribute to the adequate evaluation of the anti-HPV Vaccination Program in RA as a primary prevention measure for cervical cancer.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНЫ ВПЧ.  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Тер-Минасян В.А.<sup>1</sup>, Фролов В.Г.<sup>2</sup>, Базикян Г.К.<sup>1</sup>,  
Манвелян В.Л.<sup>1</sup>, Мокацян Р.Г.<sup>1</sup>, Дрампян А.Ф.<sup>1</sup>,  
Мелкумян Г.**

<sup>1</sup>Национальный институт здравоохранения имени С.Х.Авдалбекяна

<sup>2</sup>Медицинский центр «Астхик», Ереван, Армения

**Абстракт**

В работе предпринято обобщенное изложение данных по аспектам эффективности и безопасности различных мер вакцинации против ВПЧ, имеющихся в англоязычной литературе. В обзор вошли 50 источников (из коих 5 являются систематическими обзорами), опубликованных за последние 10 лет. Отбор источников производился на основе принципа соответствия субъектов проводимых исследований современным представлениям об отдельных аспектах контроля над инфекцией ВПЧ и включения всех заранее определенных ключевых слов. Изученные данные включали отчеты и рекомендации ВОЗ, органов здравоохране-

ния европейских стран и США, результаты обсервационных исследований и клинических испытаний по изучению эффективности различных программ вакцинации, а также систематические обзоры. В основной части обзора представлены данные, опубликованные ВОЗ и специальными группами профилактических служб США, а также результаты многоцентровых исследований в европейских странах, посвященных сравнительному анализу эффективности различных программ вакцинации в странах с разным уровнем заболеваемости и различными уровнями доходов. Основной фокус в данном обзоре литературы поставлен на освещение и различных оценок эффективности и безопасности вакцин против ВПЧ. Обзор обеспечивает мотивационную основу для анализа клинической эффективности, безопасности и экономической эффективности вакцины, используемой при РА. Последующее проведение исследования на уровне сообщества будет способствовать адекватной оценке программы вакцинации против ВПЧ при РА как меры первичной профилактики рака шейки матки.

**Ключевые слова:** ВПЧ, вакцинация, вирус папилломы, эффективность вакцинации, безопасность

**ՄՊՎ ՊԱՏՎԱՍՏԱՆՅՈՒԹՅԱՆ  
ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԱՆՎՏԱՆԳՈՒԹՅՈՒՆԸ.  
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱՎՆԱՐՔ**

**Տեր-Մինասյան Վ.Վ.<sup>1</sup>, Ֆրոլով Վ.Գ.<sup>2</sup>, Բազիկյան Գ.Կ.<sup>1</sup>,  
Մանվելյան Վ.Լ.<sup>1</sup>, Մոկացյան Ր.Գ.<sup>1</sup>, Դրամբյան Ա.Ֆ.<sup>1</sup>,  
Մելքումյան Գ.**

<sup>1</sup>Ս.Խ.Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտ

<sup>2</sup>«Աստիկ» բժշկական կենտրոն, Երևան, Հայաստան

**Ամփոփագիր**

Այս աշխատանքում մենք ձեռնարկել ենք ՄՊՎ պատվաստման տարբեր միջոցառումների արդյունավետության և անվտանգության տեսակետերի վերաբերող անգլալեզու գրականության տվյալների ընդհանրացված ներկայացում: Վերլուծվել է վերջին 10 տարվա ընթացքում հրատարակված 37 աղբյուր: Ընտրությունը կատարվել է հետազոտության առարկաների համապատասխանության սկզբունքի հիման վրա ՄՊՎ վարակի վերահսկման արդյունավետության և անվտանգության տեսակետերի վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումներին: Ակնարկում ընդգրկված են ԱՀԿ-ի, առանձին երկրների առողջապահական մարմինների ուսումնասիրված տվյալները, հստիվավետությունները և առաջարկությունները,

առանձին հեղինակների հետազոտության արդյունքները, ինչպես նաև գրականության համակարգված ակնարկներ՝ պատվաստումների տարբեր ծրագրերի արդյունավետության ուսումնասիրության արդյունքներ: Հասկալիք ուշագրավ են ԱՀԿ-ի հատուկ թիրախավորված կանխարգելիչ ծառայությունների կողմից հրատարակված տվյալները, ինչպես նաև տարբեր եկամտների մակարդակ ունեցող երկրներում պատվաստումների տարբեր ծրագրերի կիրառական և արդյունավետության համեմատական վերլուծության վերաբերյալ բազմակենտրոն հետազոտությունների արդյունքները: Այս գրականության ակնարկի հիմնական նպատակն է ներկայացնել հակա-HPV-ի պատվաստանյութերի արդյունավետությունն ու անվտանգությունը տարբեր գնահատականներ:

Վերանայված տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել ՀՀ-ում կիրառվող պատվաստանյութի կիրառական արդյունավետության, անվտանգության և ծախսարդյունավետության վերլուծության բարձր նպատակահարմարության մասին: Նման ուսումնասիրության իրականացումը կնպաստի ՀՀ-ում ՄՊՎ-ի դեմ պատվաստումների ծրագրի՝ որպես արգանդի պարանոցի քաղցկեղի առաջնային կանխարգելման միջոցի համարժեք գնահատմանը:

**Հիմնաառեր:** ՄՊՎ, պապիլոմավիրուս, պատվաստում, պատվաստման արդյունավետություն, անվտանգություն

**References**

1. GLOBOCAN 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/51-armenia-factsheets.pdf>
2. Roadmap to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem in the WHO European Region 2022–2030. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Tackling NCDs: ‘best buys’ and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization; 2017, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259232>
4. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunization with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019;365(8194):l1161. doi:10.1136/bmj.l1161.
5. Hall MT, Simms KT, Jie-Bin Lew, Smith MA, Brotherton JML, Saville M et al. The projected time frame until cervical cancer elimination in Australia: a modeling study. *Lancet*. 2019;4(1):e19–27. doi:10.1016/S2468-2667(18)30183-X )
6. Liao CI, Francoeur AA, Kapp DS, Caesar MA, Huh WK, Chan JK. Trends in human papillomavirus-associated cancers, demographic characteristics, and vaccinations in the US, 2001–2017. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e222530. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.2530
7. Davies P, Aluloski I, Aluloski D, Dizdarevic Maksumic A, Ghayrat Umarzoda S, Gutu V, Ilmamedova M, Janashia A, Kocinaj-Berisha M, Matylevich O, Pidverbetsky B, Rzaeyeva G, Sahakyan G, Siljak S, Ten E, Veljkovic M, Yildirimkaya G, Ylli A, Zhylkaidarova A, Melnic E. Update on HPV Vaccination Policies and Practices in 17 Eastern European and Central Asian Countries and Territories. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023 Dec 1;24(12):4227–4235. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.12.4227. PMID: 38156858.

8. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, Paavonen J, Pukkala E, Lehtinen M. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018 May 15;142(10):2186-2187. doi: 10.1002/ijc.31231. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29280138.
9. [www.cancer.org/cancer/cervical-cancer.html](http://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer.html)
10. [www.cancer.org/cancer/vulvar-cancer.html](http://www.cancer.org/cancer/vulvar-cancer.html)
11. [www.cancer.org/cancer/vaginal-cancer.html](http://www.cancer.org/cancer/vaginal-cancer.html)
12. [www.cancer.org/cancer/penile-cancer.html](http://www.cancer.org/cancer/penile-cancer.html)
13. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Bhatia R, Moore C, Cubie H, Cruickshank M, Robertson C. *Lancet Infect Dis*. 2017 Sep 28. pii: S1473-3099(17)30468-1
14. Ali H, Donovan B, Wand H, Read T R H, Regan D G, Grulich A E et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data *BMJ* 2013; 346 :f2032 doi:10.1136/bmj.f2032).
15. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, Marshall H. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018 Oct;23(41):1700737. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737 PMID: 30326995; PMCID: PMC6194907
16. Laila Khawar, MPH1,\* , Hamish McManus, PhD1 , Tobias Vickers. Genital warts trends in Australian and overseas-born people in Australia: A cross-sectional trend analysis to measure progress towards control and elimination. *The Lancet Regional Health - Western Pacific* 16 (2021) 100251 <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100251>
17. Niccolai L. M., Meek J. I., Brackney M., Hadler J. L., Sosa L. E., Weinberger D. M. (2017). Declines in Human Papillomavirus (HPV)-associated high-grade cervical lesions after introduction of HPV vaccines in Connecticut, United States, 2008-2015. *Clin. Infect. Dis*. 2019, 65, 884-889. 10.1093/cid/cix455
18. Gargano JW, Park IU, Griffin MR, Niccolai LM, Powell M, Bennett NM, Johnson Jones ML, Whitney E, Pemmaraju M, Brackney M, Abdullah N, Scahill M, Dahl RM, Cleveland AA, Unger ER, Markowitz LE; HPV-IMPACT Working Group. Trends in High-grade Cervical Lesions and Cervical Cancer Screening in 5 States, 2008-2015. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 8;68(8):1282-1291. doi: 10.1093/cid/ciy707. PMID: 30137283; PMCID: PMC6783904
19. Spinner C, Ding L, Bernstein DI, Brown DR, Franco EL, Covert C, Kahn JA. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. *Pediatrics*. 2019 Feb;143(2):e20181902. doi: 10.1542/peds.2018-1902. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30670582; PMCID: PMC6361347.
20. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338. PMID: 32997908
21. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019 Aug 10;394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31255301; PMCID: PMC7316527
22. Safety [who.int \(https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety\)](https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety)
23. Anna T. Bukowski, Clinton Hall, Richard N. Chang, Gia R. Gumbs, Ava Marie S. Conlin, Maternal and infant outcomes following exposure to quadrivalent human papillomavirus vaccine during pregnancy. *Vaccine*, Volume 38, Issue 37, 2020, Pages 5933-5939, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.073>
24. Wang A, Liu C, Wang Y, Yan X, Li H, Song B, Huang G, Chang Q, Wang D and Yan P (2023), Association of periconceptional or pregnancy exposure of HPV vaccination and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Front. Pharmacol.* 14:1181919. doi: 10.3389/fphar.2023.1181919
25. Yan X, Li H, Song B, Huang G, Chang Q, Wang D and Yan P (2023) Association of periconceptional or pregnancy exposure of HPV vaccination and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1181919>
26. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1223-1233. doi: 10.1056/NEJMoa1612296. PMID: 28355499
27. Faber MT, Duun-Henriksen AK, Dehlendorff C, Tatla MK, Munk C, Kjaer SK. Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy. *Vaccine*. 2019 Jan 7;37(2):265-271. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.030. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30503078
28. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Romitti PA, Naleway AL, Klein NP, Hechter RC, Jackson ML, Hambidge SJ, Lee GM, Sukumaran L, Kharbanda EO. Maternal and Infant Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in the Periconceptional Period or During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2017 Sep;130(3):599-608. doi: 10.1097/AOG.0000000000002191. PMID: 28796684; PMCID: PMC6496947
29. Simionescu AA, Streinu-Cercel A, Popescu FD, Stanescu AMA, Vieru M, Danciu BM, Miron VD, Săndulescu O. Comprehensive Overview of Vaccination during Pregnancy in Europe. *J Pers Med*. 2021 Nov 13;11(11):1196. doi: 10.3390/jpm11111196. PMID: 34834548; PMCID: PMC8623700
30. Dousti R, Allahqoli L, Ayar Kocaturk A, Hakimi S. Can human papillomavirus vaccination during pregnancy result in miscarriage and stillbirth? A meta-analysis and systematic review. *European Journal of Midwifery*. 2023;7(April):1-6. doi:10.18332/ejm/161793.
31. Yuill S, Velentzis LS, Smith M, Egger S, Wrede CD, Bateson D, Arbyn M, Canfell K. The impact of HPV vaccination beyond cancer prevention: effect on pregnancy outcomes. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Oct 3;17(10):3562-3576. doi: 10.1080/21645515.2021.1936860. PMID: 34506257; PMCID: PMC8437490.
32. Ciavattini Andrea, Marconi Chiara, Giannella Luca, Delli Carpini Giovanni, Sopracordevole Francesco, Di Giuseppe Jacopo The Impact of 9-Valent HPV Vaccination on Couple Infertility Prevention: A Comprehensive Review *Frontiers in Medicine*, VOLUME 8, 2021; <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.700792>; DOI=10.3389/fmed.2021.700792
33. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1223-33. doi: 10.1056/NEJMoa1612296
34. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Romitti PA, Naleway AL, Klein NP, Hechter RC, Jackson ML, Hambidge SJ, Lee GM, et al. Maternal and infant outcomes after human papillomavirus vaccination in the periconceptional period

- or during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):599–608. doi: 10.1097/AOG.0000000000002191. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. <https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccinesafety.html>; Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
36. Vaccine Safety Monitoring. Accessed July 27, 2020 at <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/index.html>
37. <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/vaccine-safety-data.html>
38. Hviid A, Myrup Thieson E. Association Between Human Papillomavirus Vaccination and Primary Ovarian Insufficiency in a Nationwide Cohort. *JAMA Netw Open.* 2021 Aug 2;4(8):e2120391. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20391. PMID: 34436612; PMCID: PMC8391101A
39. McInerney KA, Hatch EE, Wesselink AK, Mikkelsen EM, Rothman KJ, Perkins RB, Wise LA. The Effect of Vaccination Against Human Papillomavirus on Fecundability. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017 Nov; 31(6):531–536. doi: 10.1111/ppe.12408. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28881394; PMCID: PMC5690856
40. Isagulians M, Krasnyak S, Smirnova O, Colonna V, Apolikhin O, Buonaguro FM. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection. *Infect Agent Cancer.* 2021 May 10;16(1):29. doi: 10.1186/s13027-021-00368-1. PMID: 33971936; PMCID: PMC8111735
41. Little D.T., Ward H.R. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *BMJ Case Rep.* 2014;2012:bcr2012006879. doi: 10.1136/bcr-2012-006879
42. Torella M., Riemma G., De Franciscis P., La Verde M., Colacurci N. Serum Anti-Mullerian Hormone Levels and Risk of Premature Ovarian Insufficiency in Female Childhood Cancer Survivors: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers.* 2021;13:6331. doi: 10.3390/cancers13246331
43. Karska P., Matonog A., Sieradzka P., Kowalczyk K., Madej P. Fresh insight into premature ovarian insufficiency. *Ginekol. Pol.* 2021;92:518–524. doi: 10.5603/GP.a2021.0111.
44. Hawkes D. Evidence evolves over time and should be based on data not opinion. *BMJ Evid. Based Med.* 2020;25:191–192. doi: 10.1136/bmjebm-2019-111222.
45. Del Giudice G., Rappuoli R., Didierlaurent A.M. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin. Immunol.* 2018;39:14–21. doi: 10.1016/j.smim.2018.05.001
46. Hawkes D., Buttery J.P. Human papillomavirus vaccination and primary ovarian insufficiency: An association based on ideology rather than evidence. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016;28:70–72. doi: 10.1097/GCO.0000000000000240
47. Demir M., Ince O., Yilmaz B., Decler W., Osmanagoglu K. The effect of human papilloma virus vaccination on embryo yield and clinical in vitro fertilisation outcomes: A matched retrospective cohort study. *J. Obstet. Gynaecol.* 2021;41:421–427. doi: 10.1080/01443615.2020.1739008
48. Tatang C., Arredondo Bisoño T., Bergamasco A., Salvo F., Costa Clemens S.A., Moride Y. Human Papillomavirus Vaccination and Premature Ovarian Failure: A Disproportionality Analysis Using the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Drugs Real World Outcomes.* 2022;9:79–90. doi: 10.1007/s40801-021-00271-6
49. Torella M, Marrapodi MM, Ronsini C, Ruffolo AF, Braga A, Frigerio M, Amabile E, Vastarella MG, Rossi F, Riemma G. Risk of Premature Ovarian Insufficiency after Human Papilloma Virus Vaccination: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence. *Vaccines (Basel).* 2023 Jan 9;11(1):140. doi: 10.3390/vaccines11010140
50. DeLong G. A lowered probability of pregnancy in females in the USA aged 25–29 who received a human papillomavirus vaccine injection. *J Toxicol Environ Health A.* 2018;81(14):661–674. doi: 10.1080/15287394.2018.1477640. Epub 2018 Jun 11. Retraction in: *J Toxicol Environ Health A.* 2022 Sep 2;85(17):i. PMID: 29889622

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ  
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

ՄԱՐԴՈՒ ԿԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ  
ՊԵՐԻՆԱՏԱԼ ՏԵՍԱԿԵՏԵՐԸ

PERINATAL ASPECTS OF HUMAN REPRODUCTION

# ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОДГУЗНИКОВ В МЛАДЕНЧЕСТВЕ НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

**Гирш Э.**

*Криобанк и Андро-лаборатория, Медицинский  
центр Барзилай (Израиль)*

Для корреспонденции:  
e-mail: eligirsh@yahoo.com

## Абстракт

Общий уровень рождаемости постоянно снижается по всему миру по ряду причин. В этом обзоре обобщены данные, свидетельствующие о том, что использование одноразовых подгузников для новорожденных и младенцев может нанести репродуктивный вред во взрослом возрасте. Более 70 лет назад были разработаны одноразовые синтетические водонепроницаемые детские подгузники, главным образом, для снижения нагрузки на работающих матерей. Современные подгузники имеют такую же оригинальную конструкцию, в которой содержится одна единица одноразового материала, обернутого вокруг промежности для сбора мочи и кала. Такая конструкция приводит к повышению температуры внутри подгузника на 2–4°C, что может нанести вред функционированию и развитию репродуктивных клеток. Более того, стандартный шаблон подгузника способствует свободному прохождению фекалий, в том числе фекальных бактерий, к половым органам, что может привести к урогенитальному инфицированию и репродуктивным нарушениям. Имеющиеся ограниченные клинические данные свидетельствуют о том, что использование подгузников в младенчестве может оказывать негативное влияние на фертильность после полового созревания. Существует острая необходимость в дополнительных исследованиях для лучшей оценки влияния подгузников на репродуктивное здоровье.

**Ключевые слова.** Одноразовые подгузники, мужское бесплодие, температура, фертильность

Ներկայացվեց/Получено/Received 21.07.2024  
Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 28.08.2024  
Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире общий коэффициент репродуктивных функций понижается с каждым годом [Carlsen et al., 1992; Levine et al., 2017]. На сегодняшний день известно множество различных общепризнанных причин снижения репродуктивных функций человека. К этим причинам можно отнести такие внешние факторы, как питание или процесс дыхания [Bieniek et al., 2016; Ramlau-Hansen et al., 2007], факторы, связанные с местом работы и стрессом [Xia et al., 2005; Nargund, 2015; Abu-Musa et al., 2007], чрезмерной физической активностью или отсутствием физической нагрузки [Gaskins et al., 2015], т.е. с нездоровым образом жизни. Нельзя исключить и факторы внутренние, такие как возраст [Girsh et al., 2008; Murray et al., 2014], сопутствующие заболевания [Shiraishi et al., 2010; Sermondade et al., 2013], генетика и эпигенетика [Gosden et al., 2003]. Возможно, на снижение репродуктивной функции оказывают влияние и другие, пока неизвестные факторы. Недавно было высказано предположение,

что отсутствие естественного отбора, которое наблюдается из поколения в поколение, также может быть значимой причиной снижения репродуктивных функций [Girsh, 2018]. Дополнительным возможным фактором снижения фертильности может являться использование подгузников для младенцев. Оно может оказаться негативным фактором для будущих репродуктивных функций после полового созревания. Этот вопрос поднимается в данной статье.

Одноразовые синтетические подгузники для младенцев были изобретены и впервые поступили в продажу более 70 лет назад. Первое изобретение было названо “rampers” (от англ. слова to ramp – баловать, изнеживать). Это название вошло в обиход и употребляется намного шире, чем просто торговая марка. Использование подгузников на мировом рынке в настоящее время составляет около 75 миллиардов долларов, и рост рынка составляет около 7% в год. Однако на протяжении 70 лет, помимо улучшения материалов для абсорбции жидкостей и разновидностей типа ткани, в изделие не было вне-

сено никаких реальных концептуальных изменений. В принципе, современные одноразовые подгузники имеют всё ту же оригинальную, удобную и простую в использовании конструкцию, включающую в себя единый блок одноразового материала, который оборачивается вокруг промежности для сбора мочи и фекалий. Однако, было показано, что такая конструкция одноразовых подгузников вызывает увеличение  $T^{\circ}C$  в области гениталий на  $2-4^{\circ}C$  [Partsch et al., 2000; Grove et al., 2002] и, возможно, приводит к инфицированию урогенитального тракта за счет перемещения фекалий и, соответственно, фекальных бактерий к половым органам.

Использование одноразовых подгузников, безусловно, очень удобно для родителей и малышей, однако вопрос о возможном влиянии на здоровье малышей никогда детально не изучался.

### ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ

Температура тела в среднем составляет  $36.4^{\circ}C$ , она может подниматься до 38 и больше градусов при заболеваниях, что отрицательно влияет на качество сперматозоидов [Carlsen et al., 2003; Sergerie et al., 2007]. В то же время температура скротума составляет  $32-34^{\circ}C$ , то есть на 3-4 градуса ниже, чем температура тела. Это понижение температуры скротума достигается внешним охлаждением и необходимо для нормального развития тестикул и сперматогенеза. У взрослых повышение температуры гениталий является негативным фактором мужской фертильности [Sergerie et al., 2007] и даже описаны попытки использования как метод для мужской контрацепции [Kandeel and Swerdloff, 1988; Mieusset and Vujan, 1994]. Также, концентрация сперматозоидов постепенно снижалась, когда мужчины носили обтянутую одежду и, постепенно увеличивалась, когда мужчины возвращались к свободной одежде [Sanger and Friman, 1990]. Влияние повышения температуры гениталий в младенческом возрасте до сих пор не изучалось. Было доказано, что хлопковые и синтетические одноразовые подгузники повышают температуру скротума на 2 и 3 градуса соответственно [Partsch et al., 2000; Grove et al., 2002]. Исследование показало, что у младенцев, которые носят синтетические, а не хлопковые одноразовые подгузники, наблюдается значительное увеличение температуры скротума (тестикул). Следует отметить, что в младенческом возрасте ещё не происходит сперматогенез, он появляется годами позже, одновременно с половым созреванием. В месте с тем, в научной литературе нет данных о возможном влиянии повышенной температуры скротума в младенчестве на репродуктивные функции после полового созревания.

Существуют три эндокринных стадии мужского "полового созревания" под влиянием волновой секреции тестостерона. Первая волна тестостерона наблюдается во время эмбрионального развития (10-24 недели беременности) и влияет на развитие муж-

ской половой системы. Вторая волна тестостерона начинается с момента рождения и заканчивается в возрасте полугода. Этот период связан с трансформацией гоноцитов (фетальных стволовых половых клеток) в тёмные сперматогонии Ad, а затем в светлые Ap (зрелые стволовые половые клетки), которые образуют самовоспроизводящийся пул (склад) клеток, способствующий будущему сперматогенезу [Simorangkir et al., 2005; Mechlin and Kogan, 2014]. Далее, в возрасте от 3 до 5 лет, начинается дифференциация Ap сперматогоний в первичные сперматоциты, и наступает первая стадия мейоза [Mechlin and Kogan, 2014]. Третья волна тестостерона происходит в период 9-14 лет и длится примерно до 50 лет, затем уровень тестостерона медленно снижается [Harman et al., 2001].

Известная младенческая патология - крипторхидизм, когда одно или оба яичка не опускаются в мошонку после рождения и остаются на разном уровне ингинального канала, становится причиной бесплодия, если тестикулы не опущены в скротум до возраста 6 месяцев [Hadziselimovic and Herzog, 2001]. В неопущенных в скротум тестикулах существенно ниже количество тёмных сперматогоний (Ad) по сравнению с их количеством в опущенных, что является высоким риском бесплодия в дальнейшем [Hadziselimovic and Hoecht, 2008]. Одно из объяснений бесплодия при крипторхидизме это негативное влияние температуры тела на тестикулы в младенчестве, на дифференциацию и пролиферацию сперматогоний. На стадии дифференциации и пролиферации гоноцитов и Ad сперматогоний стволовые клетки чувствительны к повышению температуры [Ivell, 2007]. Было показано, что из-за недостатка количества Ad стволовых клеток в младенческом возрасте, выработка сперматозоидов, достигнув возраста 20 лет у этих мужчин, была в 25 раз ниже, чем выработка у мужчин, у которых Ad стволовые клетки были в достаточном количестве в младенчестве [Dacampro and Hadziselimovic, 2015].

Обобщая эту информацию, можно предположить, что использование в младенческом возрасте подгузников, которые повышают температуру скротума на несколько градусов, возможно, имеет отрицательное влияние на фертильность после полового созревания.

### ИНФИЦИРОВАНИЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

Генитальный тракт не стерилен, и в нём обитает микробиом в симбиозе с нашим организмом. Наиболее распространенными бактериями вагинального микробного сообщества являются лактобактерии (*L. iners*, *L. jensenii*, *L. helveticus*) [Ursell et al., 2014], которые поддерживают кислотно-щелочной баланс и тем самым затрудняют другим, внешним микроорганизмам, развиваться и размножаться. Если количество внешних бактерий (например, фекальных бактерий) велико, то баланс вагинального микробиома нарушается, что может привести к острому воспалительному процессу урогенитальной системы, с

возможным осложнением в виде хронического воспаления.

Семейства бактерий фекального происхождения делятся на шесть основных групп, в которые входят хорошо известные виды, такие как *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Helicobacter*, *Streptococcus*, *Mycobacterium*, *Actinomycetes*, *Campylobacter* и другие. Часть этих бактерий (*Enterococcus*, *Enterobacter*, *Helicobacter*, *Campylobacter*) устойчивы к антибиотикам. Достигнув половых путей, эти микробы могут инфицировать их и проникать в более глубокие и отдалённые отделы организма.

В подгузниках, фекалии, особенно в мягком состоянии или разжиженном мочой, легко попадают в передний отсек подгузника и, тем самым, увеличивают вероятность инфицирования урогенитального тракта фекальной флорой. В этом возрасте младенцы ещё не могут объяснить в словах чувство боли или дискомфорта. Единственным способом выражения дискомфорта является плач, причина которого нам, взрослым, не всегда понятна. Определить, что именно мешает младенцу, зачастую трудно. Как правило, половина инфицированных младенцев асимптоматичны [Gill and Schutze, 1999]. В большинстве случаев причиной воспаления урогенитального тракта в педиатрии являются бактерии фекального происхождения, *E. coli* и *E. faecalis*.

Инфекция мочевыводящих путей (UTI) является одной из наиболее частых бактериальных инфекций у детей в возрасте до года [Shrestha et al., 2019; Greenhow et al., 2014; Hum et al., 2022; Shaikh et al., 2008]. Примерно у десяти процентов детей раннего возраста UTI сопутствует установленная бактериемия.

Недавно было высказано предположение, что микробиота гениталий, кишечника и полости рта влияет на развитие эндометриоза [Sobstyl et al., 2023]. Анализ генитальных мазков женщин с отрицательным исходом ЭКО показал наличие *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*. В то же время, 86% пар с положительным исходом ЭКО показали микробиологически отрицательные результаты [Ricci et al., 2018]. Момент инфильтрации этих бактерий не установлен. К сожалению, на сегодняшний день не имеется научных работ, исследующих связь фекальной контаминации половых путей в детском возрасте и воспалительных процессов эндометрия и фаллопиевых труб в зрелом возрасте.

Было показано, что следствием бактериоспермии, частично интестинального происхождения, у мужчин является повышение фрагментации ДНК сперматозоидов, снижение концентрации сперматозоидов, их общая и прогрессивная подвижность, а также изменение состава протаминов [Zeyad et al., 2018]. В той же работе было показано, что частота оплодотворения ооцитов сперматозоидами от пациентов с бактериоспермией существенно снижена по сравнению с пациентами, у которых не обнаружена бактериоспермия. Связь этой патологии в зрелом возрасте с фекальной контаминацией гениталий в детские годы так и не проверена до сегодняшнего дня.

Одноразовые подгузники нового типа, новой конфигурации, учитывая возможные проблемы здоровья, связанные с использованием одноразовых подгузников нынешней конфигурации, помогут улучшить качество гигиены и способствовать здоровью последующих поколений.

POTENTIAL EFFECTS OF DIAPER USE IN INFANCY ON REPRODUCTIVE FUNCTIONS AFTER PUBERTY

**Eliezer Hirsch**  
Israel

**Abstract**

The global birth rate has been steadily declining due to a variety of factors. This review summarizes data suggesting that the use of disposable diapers for newborns and infants may cause reproductive harm in adulthood. Over 70 years ago, disposable synthetic waterproof diapers were developed primarily to reduce the workload of working mothers.

Modern diapers retain the same original design, consisting of a single unit of disposable material wrapped around the groin to collect urine and feces. This design leads to an increase in temperature inside the diaper by 2–4°C, which may impair the functioning and development of reproductive cells. Furthermore, the standard diaper design facilitates the free movement of feces, including fecal bacteria, to the genital area, potentially causing urogenital infections and reproductive disorders. Limited clinical data suggest that the use of diapers during infancy may negatively affect fertility after puberty. There is an urgent need for further research to better assess the impact of diaper use on reproductive health.

ՄԱՆԿՈՒԹՅԱՆ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ՏԱԿԴԻՐՆԵՐԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ՖՈՒՆԿՑԻԱՆԵՐԻ ԿՐԱ ՍԵՌԱՀԱՍՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆՆԻՑ ՀԵՏՈ

**Էլիեզեր Հիրշ**  
Իսրայել

**Ամփոփագիր**

Ամբողջ աշխարհում ծնելիության մակարդակը կայունորեն նվազում է մի շարք գործոնների ազդեցությամբ: Այս ակնարկը համախմբում է տվյալներ, որոնք առաջարկում են, որ նորածինների և մանկահասակ երեխաների համար նախատեսված մեկանգամյա օգտագործ-

ման տակդիրները կարող են վերարտադրողական վնաս հասցնել մեծահասակ տարիքում: Ավելի քան 70 տարի առաջ ստեղծվել են միանգամյա օգտագործման սինթետիկ անջրանցիկ տակդիրներ՝ հիմնականում աշխատող մայրերի բեռը նվազեցնելու նպատակով: Ժամանակակից տակդիրները պահպանում են նույն սկզբնական ձևավորումը՝ բաղկացած մեկ միավորի միանգամյա օգտագործման նյութից, որը փաթաթվում է աճուկի շրջանում՝ միզի և կղանքի հավաքման նպատակով: Այս ձևավորումը հանգեցնում է տակդիրի ներսում ջերմաստիճանի բարձրացման 2-4°C-ով, ինչը կարող է խանգարել վերարտադրողական բջիջների գործունեությունը և զարգացումը: Բացի այդ, տակդիրի ստանդարտ ձևավորումը հեշտացնում է



կղանքի, այդ թվում՝ ֆեկալային բակտերիաների, ազատ անցումը դեպի սեռական օրգաններ, ինչը կարող է հանգեցնել ուրոգենիտալ վարակների և վերարտադրողական խանգարումների: Սահմանափակ կլինիկական տվյալները ենթադրում են, որ մանկության շրջանում տակդիրների

օգտագործումը կարող է բացասաբար ազդել պտղաբերության վրա սեռահասունությունից հետո: Կա հրատապ անհրաժեշտություն հետազոտությունների, որպեսզի ավելի լավ գնահատվի տակդիրների օգտագործման ազդեցությունը վերարտադրողական առողջության վրա:

### Список литературы

1. Abu-Musa AA, Nassar AH, Hannoun AB, Usta IM. Effect of the Lebanese civil war on sperm parameters. *Fertil Steril*. 2007; 88(6):1579-1582. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.067>.
2. Bieniek JM, Kashanian JA, Deibert CM, Grober ED, Lo KC, Brannigan RE, Sandlow JL, Jarvi KA. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil Steril*. 2016; 106(5):1070-1075. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.041>.
3. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992; 305(6854):609-613. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6854.609>.
4. Carlsen E, Andersson A-M, Petersen JH, Skakkebaek NE. History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum Reprod*. 2003; 18(10):2089-2092. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg412>.
5. Docampo MJ, Hadziselimovic F. Molecular pathology of cryptorchidism-induced infertility. *Sex Dev*. 2015; 9(5):269-278. <https://doi.org/10.1159/000442059>.
6. Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche MC, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. *Br J Sports Med*. 2015; 49(4):265-270. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091644>.
7. Gill MA, Schutze GE. Citrobacter urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(10):889-892. <https://doi.org/10.1097/00006454-199910000-00010>.
8. Girsh E, Katz N, Genkin L, Girtler O, Bocker J, Bezdin S, Barr I. Male age influences oocyte-donor program results. *J Assist Reprod Genet*. 2008; 25(4):137-143. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9215-4>.
9. Girsh E. Infertility: What is our direction? *Austin Andrology*. 2018; 3(1):1020.
10. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet*. 2003; 361(9373):1975-1977. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13592-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13592-1).
11. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(6):595-599. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000225>.
12. Grove GL, Grove MJ, Bates NT, Wagman LM, Leyden JJ. Scrotal temperatures do not differ among young boys wearing disposable or reusable diapers. *Skin Res Technol*. 2002; 8(4):260-270. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0846.2002.00336.x>.
13. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet*. 2001; 358:1156-1157. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06274-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06274-2).
14. Hadziselimovic F, Hoecht B. Testicular histology related to fertility outcome and postpubertal hormone status in cryptorchidism. *Klin Padiatr*. 2008; 220(5):302-307. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993194>.
15. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2):724-731. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7219>.
16. Hum S, Liu H, Shaikh N. Risk factors for the development of febrile recurrences in children with a history of urinary tract infection. *J Pediatr*. 2022; 243:152-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.12.037>.
17. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007; <https://doi.org/10.1186/1477-7827-5-15>.
18. Kandeel FR, Swerdloff RS. Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertil Steril*. 1988; 49:1-23. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)59640-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)59640-x).
19. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(6):646-659. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx022>.
20. Mechlin CW, Kogan BA. What lessons can be learned from testicular histology in undescended testes? *Transl Androl Urol*. 2014; 3(4):365-369. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.10.01>.
21. Mieuisset R, Bujan L. The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. *Inter J Androl*. 1994; 17:186-191. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1994.tb01241.x>.
22. Murray A, Schoemaker MJ, Bennett CE, Ennis S, Macpherson JN, Jones M, Morris DH, Orr N, Ashworth A, Jacobs PA, Swerdloff AJ. Population-based estimates of the prevalence of FMR1 expansion mutations in women with early menopause and primary ovarian insufficiency. *Genet Med*. 2014; 16:19-24.
23. Nargund VH. Effects of psychological stress on male fertility. *Nat Rev Urol*. 2015; 12(7):373-382. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.112>.
24. Partsch CJ, Aukamp M, Sippell WG. Scrotal temperature is increased in disposable plastic lined nappies. *Arch Dis Child*. 2000; 83(4):364-368. <https://doi.org/10.1136/adc.83.4.364>.
25. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod*. 2007; 22(1):188-196. <https://doi.org/10.1093/humrep/del364>.
26. Ricci S, De Giorgi S, Lazzeri E, Luddi A, Rossi S, Piomboni P, De Leo V, Pozzi G. Impact of asymptomatic genital tract infections on in vitro fertilization (IVF) outcome. *PLoS ONE*. 2018; 13(11):e0207684. <https://doi.org/10.1111/aji.13147>.
27. Sanger WG, Friman PC. Fit of underwear and male spermatogenesis: a pilot investigation. *Reprod Toxicol*. 1990; 4:229-232. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(90\)90063-2](https://doi.org/10.1016/0890-6238(90)90063-2).
28. Sergerie M, Mieuisset R, Croute F, Daudin M, Bujan L. High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertil Steril*. 2007; 88:970.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.045>.

29. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, Wely MV, Cao J, Martini AC, Eskandar M, Chavarro JE, Koloszar S, Twigt JM, Ramlau-Hansen CH, Borges Jr B, Lotti F, Steegers-Theunissen RPM, Zorn B, Polotsky AJ, La Vignera S, Eskenazi B, Tremellen K, Magnusdottir V, Fejes I, Hercberg S, Lévy R, Czernichow S. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19(3):221-231. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms050>.
30. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(4):302-308. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815e4122>.
31. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Ota E, Murayama R, Murashima S. Association between the serum folate levels and tea consumption during pregnancy. *Biosci Trends*. 2010; 4(5):225-230.
32. Shrestha LB, Baral R, Poudel P, Khanal B. Clinical, etiological and antimicrobial susceptibility profile of pediatric urinary tract infections in a tertiary care hospital of Nepal. *BMC Pediatr*. 2019; 19(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1410-1>.
33. Simorangkir DR, Marshall GR, Ehmecke JJ, Schlatt S, Plant TM. Prepubertal expansion of dark and pale type A spermatogonia in the Rhesus monkey (*Macaca mulatta*) results from proliferation during infantile and juvenile development in a relatively gonadotropin independent manner. *Biol Reprod*. 2005; 73:1109-1115. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044404>.
34. Sobstyl A, Chałupnik A, Mertowska P, Grywalska E. How Do Microorganisms Influence the Development of Endometriosis? Participation of Genital, Intestinal and Oral Microbiota in Metabolic Regulation and Immunopathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(13):10920. <https://doi.org/10.3390/ijms241310920>
35. Ursell LK, Gunawardana M, Chang S, Mullen M, Moss JA, Herold BC, Keller MJ, McDonald D, Gonzales A, Knight R, Baum MM. Comparison of the vaginal microbial communities in women with recurrent genital HSV receiving acyclovir intravaginal rings. *Antiviral Res*. 2014; 102:87-94. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.12.004>.
36. Xia Y, Cheng S, Bian Q, Xu L, Collins MD, Chang HC, Song L, Liu J, Wang Sh, X. Wang X. Genotoxic effects on spermatozoa of carbaryl-exposed workers. *Toxicol Sci*. 2005; 85(1):615-623. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi066>.
37. Zeyad A, Hamad MF, Hammad ME. The effects of bacterial infection on human sperm nuclear protamine P1/P2 ratio and DNA integrity. *Andrologia*. 2018; 50(20): <https://doi.org/10.1111/and.12841>.

# МАЛОВОДИЕ, КАК НЕРЕШЕННАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА

Фролов В.<sup>1\*</sup>, Тер-Минасян В.<sup>2</sup>, Мокацян Р.<sup>2</sup>,  
Драмбян А.<sup>2</sup>, Манвелян В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр “Астхик”

<sup>2</sup> Национальный Институт Здравоохранения  
(Ереван, Армения)

Для корреспонденции:  
e-mail: v29813926@gmail.com

Ներկայացվեց/Получено/Received 21.07.2024

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 10.09.2024

Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

## Абстракт

Маловодие является актуальной проблемой современного акушерства. Распространенность маловодия колеблется от 1 до 5%. Механизмы образования околоплодных вод (ОВ) остаются невыясненными до конца. В настоящее время нет и однозначного мнения об эффективности клинических методов оценки объема ОВ.

Причинами маловодия могут служить: материнские факторы (материнское обезвоживание, гипертония, преэклампсия, маточно-плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия, гестационный диабет); прием определенных лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные препараты); плацентарные причины; фетальные: преждевременный разрыв плодных оболочек, хромосомные аномалии, аномалии мочеполовой системы. Выделяют так же идиопатическое или изолированное маловодие (ИМ) с необъяснимой этиологией.

На современном этапе не существует общепринятых методов коррекции маловодия. Ведется поиск методов лечения маловодия: материнская гидратация, амниоинфузия, трансабдоминальный амниоцентез и т.д.

Маловодие на сегодняшний день остается актуальной акушерской проблемой, которая существенно влияет на перинатальные исходы. Маловодие и в значительной степени полное отсутствие ОВ ассоциированы с возрастанием частоты внутриутробных пороков развития плода, перинатальной и неонатальной заболеваемости и смертности.

Отмеченные аспекты нуждаются в пристальном внимании и в дальнейших широкомасштабных исследованиях.

**Ключевые слова:** маловодие, синдром Поттера, диагностика, клиника, лечение

## ВВЕДЕНИЕ

Маловодие является актуальной проблемой современного акушерства. Распространенность маловодия колеблется от 1 до 5%. Существуют противоречивые данные относительно его влияния на неблагоприятные перинатальные исходы. В одном из исследований отмечено, что суммарный неблагоприятный перинатальный исход составил 29,7%. Почти 70% матерей родили с помощью кесарева сечения (КС). Хотя значительная часть беременных была родоразрешена операцией КС из-за предполагаемых осложнений, связанных с родами через естественные родовые пути, было установлено, что оперативные роды не улучшают показатели перинатальных исходов [1; 2; 3]. Поэтому считается, что КС не показано при доношенной беременности с маловодием. Роды через естественные родовые пути при маловодии не связаны с повышенной перинатальной заболеваемостью и смертностью [4; 5].

Неоднозначность в вопросах тактики ведения беременных с маловодием и методов их родоразрешения обусловлены рядом противоречий. Так, в некоторых публикациях приводятся данные о том, что

объем околоплодных вод (ОВ) варьирует в зависимости от гестационного срока, возрастая с примерно с 50 мл в 12 недель до 400 мл к середине II триместра беременности, а затем снижаясь примерно на 100 мл при доношенной беременности и более при переносимой беременности [6].

По мнению других исследователей объем ОВ неуклонно возрастет до 33 недель беременности, достигая пика между 33 и 38 неделями, а затем начинает снижаться. При доношенной беременности объем ОВ составляет около 500 мл [7].

Высказано мнение о том, что объем ОВ в течение беременности линейно возрастает до 34–36 недель беременности, после чего стабилизируется (приблизительно 400 мл) и остается постоянным до 40 недели беременности. В дальнейшем, при переносимой беременности, начинает неуклонно снижаться [8].

В некоторых публикациях приводятся данные о том, что в течение беременности количество ОВ нарастает, достигает своего максимума к 34–36 неделям и составляет около литра, с последующим снижением по мере увеличения срока беременности [9].

### МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ОВ

Механизмы образования ОВ остаются невыясненными до конца. Механизмы образования ОВ зависят от срока гестации. В I триместре ОВ представляют трансудат материнской плазмы через хорион и амнион в процессе ремоделирования спиральных артерий. Осмотические изменения в плазме матери, а не увеличение объема циркулирующей жидкости, имеют непосредственное влияние на изменение количества ОВ. Во II–III триместре основной источник образования ОВ – плод (моча и альвеолярная жидкость) [10].

Общий объем ОВ является результатом баланса между ее выработкой и резорбцией. До 20-й недели беременности наибольшее количество ОВ состоит из легочных выделений плода и материнской плазмы. Примерно на 16-й неделе беременности начинают функционировать почки плода, поэтому моча плода составляет большую часть ОВ и именно поэтому различные аномалии мочеполовой системы плода (обструктивная уродопатия, дисплазия почек, агенезия почек) могут привести к снижению количества ОВ [11].

В сутки легкие доношенного плода секретируют 300–400 мл жидкости, представляющей собой трансудат, практически лишенный белка, с осмолярностью, равной осмолярности плодовой плазмы. Легочная жидкость не имеет прямого отношения к регуляции гомеостаза жидкости в организме плода, а ее основная роль заключается в расправлении легочной ткани, что способствует росту легких. К моменту рождения количество легочной жидкости уменьшается в связи с переходом к внешнему дыханию [12]. При доношенной беременности суточное количество мочи соответствует интервалу 400–1200 мл. С 20-й до 40-й недели беременности количество мочи возрастает в 10 раз [13].

Постоянство объема ОВ обеспечивается балансом между продукцией мочи, легочной жидкости и резорбцией ОВ плодом при заглатывании и оттоке через хориональную и амниотическую оболочки в систему материнского и плодового кровотока. Установлено, что при доношенной беременности в течение 1 часа обменивается около 500–600 мл ОВ, то есть 1/3. Их полный обмен происходит в течение 3 часов, а смена всех растворенных в них веществ – за 5 суток [14]. В обмене ОВ некоторые исследователи отводят роль параплацентарному пути, то есть через внеплацентарные части плодных оболочек [15].

Таким образом, количество ОВ определяют следующие факторы: производство мочи плодом; секреция жидкости легкими; глотания плода; интрамембранозное всасывание [10].

### ОЦЕНКА ОБЪЕМА ОВ И ДИАГНОСТИКИ МАЛОВОДИЯ

Оценка объема ОВ играет важную роль в прогнозе течения гестационного процесса. Установлена ассоциация снижения количества ОВ с такими осложнениями, как: задержка внутриутробного развития

плода (ЗВУР); аномалии развития плода; сдавление пуповины; дистресс плода; преждевременные роды; ОВ, окрашенные меконием; повышенная частота перинатальной смертности и оперативных родоразрешений [4; 16; 17]. По мнению одних авторов маловодие – снижение количества ОВ менее 0,5 л [10]. Другие авторы считают значительное снижение как маловодие – oligohydramnion, а при полном отсутствии ОВ – anhydramnion [18].

Несоответствие между гестационным сроком и высотой дна матки служит показанием к определению количества ОВ [8].

В настоящее время нет однозначного мнения об эффективности клинических методов оценки объема ОВ. Считается возможным определение количества ОВ на основании стереометрического чувства, за счет антропометрических измерений. Некоторые исследователи придерживаются нейтралитета в данном вопросе. Основопологающим моментом оценки объема ОВ служит субъективизм клинических методов исследования, зависимость результатов исследования от опыта врача [19; 20].

На основании оценки зависимости объема ОВ от антропометрических и фетометрических параметров с использованием методов регрессионного анализа предложена формула расчета количества ОВ во второй половине беременности:  $V = 0,017 \cdot \text{ВДМ}(\text{ОЖ} - 25 \cdot \text{ИМТ}/\text{СГ})^2 - M$ , где ВДМ – высота дна матки (см), ОЖ – окружность живота беременной (см), ИМТ – индекс массы тела женщины по Кетле в первом триместре беременности ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), СГ – срок гестации (недели), M – предполагаемая масса плода (г). Средняя погрешность формулы составляет 10,2 % (менее 150 мл при доношенном сроке гестации) [20; 21].

Клинические руководства профессиональных организаций рекомендуют использовать для определения количества ОВ полуколичественные методы, такие как глубина максимального вертикального кармана (МВК) или индекс амниотической жидкости (ИАЖ) [22].

При трансабдоминальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) измерение следует проводить по направлению от 12 часов до 6 часов. Нормальный диапазон для МВК составляет 2–8 см: менее 2 см считается маловодием как при одноплодной, так и при многоплодной беременности. МВК более 8 см считается многоводием. ИАЖ является альтернативной оценкой и может быть определен после 20 недели беременности. При определении ИАЖ матка условно через пупок разделяется на 4 квадранта и измеряется МВК в каждом квадранте. Сумма 4 МВК определяет ИАЖ. ИАЖ менее 5 см соответствует маловодию [8].

Маловодие различается по степени тяжести. При ИАЖ 5–4 см – маловодие легкой степени; 3,9–2,1 см – умеренной степени; 2–1 см и менее – тяжелой степени. При маловодии тяжелой степени перинатальная смертность повышается в 13 раз [13; 23]. Следует отметить, что в одном из исследований с использованием отмеченной классификации установлено,

что показания к экстренному родоразрешению и неблагоприятные неонатальные исходы чаще встречались при тяжелой форме маловодия, чем при легком или умеренном (14,0%, 6,4%, 7,3% соответственно,  $p=0,039$  и 19,8%, 10,9%, 11,8% соответственно,  $p=0,048$ ) [24].

В некоторых работах приведены иные нормативные значения ИАЖ. Нормальный диапазон ИАЖ после 30 недели беременности (пик от 33 до 38 недели) соответствует интервалу 14–18 см. При легком маловодии ОАЖ составляет 8–9 см, при умеренном – 6–7 см, при тяжелом – менее 6 см [7].

Имеются ограниченные данные о значении пограничного маловодия, которое определяется при ИАЖ соответствующем интервалу 5,1–8,0 см. Проведен сравнительный анализ исходов беременности отмеченного контингента с наблюдениями, когда ИАЖ свидетельствовал о маловодии (ИАЖ  $\leq 5$  см) и о нормальном количестве вод (ИАЖ 8,1–25 см). Оказалось, что пограничное маловодие было связано с более высокой частотой рождения детей с малым для гестационного возраста весом и оперативных родоразрешений по поводу дистресса плода. Показатели комбинированного неонатального исхода (по крайней мере один из следующих: КС из-за дистресса плода, ОВ с примесью мекония, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте менее 7 баллов, рН пупочной артерии менее 7,15, поступление в отделение интенсивной терапии новорожденных) были выше как в группе с пограничным маловодием (20,7%), так и в группе с маловодием (18,6%) по сравнению с контрольной группой (9,3%) ( $p=0,019$ ). Эти результаты подтверждают необходимость более тщательного дородового наблюдения за беременными с пограничным маловодием [25].

Оптимальным представляется утверждение о том, что диагноз маловодия устанавливают при численных значениях ИАЖ ниже 5-го перцентиля для данного срока беременности. Особенного внимания заслуживают пациентки, у которых численные значения индекса составляют менее 2,5 перцентилей, что является признаком выраженного маловодия и требует тщательного обследования плода [23].

Одни авторы считают, что определение ИАЖ и МВК являются одинаково информативными в диагностике количества ОВ [13]. Однако высказано мнение, что использование МВК имеет тенденцию к чрезмерной диагностике случаев многоводия, в то время, как использование ИАЖ имеет тенденцию к гиподиагностике случаев маловодия. Имея это в виду, некоторые учреждения предпочитают использовать МВК при беременности с низким ИАЖ и определение ИАЖ в случаях высокого МВК. МВК должен служить для оценки маловодия при многоплодной беременности, поскольку невозможно измерить все 4 квадранта для каждого плода [8].

Профессиональными сообществами сонографистов в качестве метода выбора при определении количества ОВ рекомендован МВК. При его исполь-

зовании отмечено меньшее количество диагнозов маловодия и, соответственно, меньшая частота индукций родов и КС без ухудшения неонатальных исходов [22; 26].

Технологии 3D становятся все более доступными в клинической практике и проводятся исследования их информативности для раннего определения ИАЖ и выявления аномалий плода [27].

На основании 3D-моделирования зависимости объема ОВ ( $V_{\text{ОПВ}}$ ) от ультразвуковых параметров и массы тела плода определена формула:  $V_{\text{ОПВ}}=200 \times \text{ИОВ} + 0,08 \times M - 1500$ , где ИОВ – индекс ОВ (мм);  $M$  – предполагаемая масса плода (г). ИОВ определяется как сумма следующих карманов: К 1 – перпендикуляр от свода черепа плода к предлежащей стенке матки; К 2 – перпендикуляр от тазового конца плода к предлежащей стенке матки; К 3, К 4, К 5, К 6 – перпендикуляры от передней, задней и боковых поверхностей живота плода на уровне желудка к предлежащим стенкам матки. Средняя погрешность разработанной ультразвуковой формулы составляет 5,3% [18].

Несмотря на значительное число исследований, посвященных проблеме определения объема ОВ, методы универсальной диагностики отсутствуют. Вычисление ИАЖ является целесообразным в структуре скрининговых программ. Избрать рациональную тактику ведения беременности и родов у пациенток с аномальным количеством ОВ позволит комплексный подход, учитывающий результаты не только инструментальных методов обследования, но и детальный анализ анамнестических и клинических данных [28].

Необходимо отметить, что выделяют две формы маловодия: ранняя, обусловленная несостоятельностью плодных оболочек, которую диагностируют при УЗИ с 16-й по 25-ю неделю гестации; поздняя – выявляется после 26-й недели беременности и возникает вследствие недостаточной функциональной активности плодных оболочек или же нарушений состояния плода [23]. Маловодие в первой половине беременности в сочетании с пороками развития у плода следует считать крайне неблагоприятным клиническим признаком для прогноза развития беременности и здоровья плода и новорожденного. При этом потеря плода составила 75,3% [29].

### ПРИЧИНЫ МАЛОВОДИЯ

Причинами маловодия могут служить: материнские факторы (материнское обезвоживание, гипертония, преэклампсия, маточно-плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия, гестационный диабет); прием определенных лекарственных средств (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нестероидные противовоспалительные препараты); плацентарные причины (синдром трансфузии от плода к плоду, отслойка плаценты); фетальные: преждевременный разрыв плодных оболочек, хромосомные аномалии, аномалии мочеполовой системы (почечная агенезия, обструктивная нефропатия, ограничение роста плода) [30].

Выделяют так же идиопатическое или изолированное маловодие (ИМ): большинство случаев маловодия, диагностированных в третьем триместре, имеют необъяснимую этиологию [7]. Оценена почасовая выработка мочи плодом с использованием 3-D УЗИ у беременных с ИМ. Для сравнительного анализа были сформированы 3 группы: ИМ и предполагаемая масса плода, соответствующая гестационному сроку; ЗВУР независимо от количества околоплодных вод; физиологически протекающая беременность. Не было выявлено существенной разницы рассматриваемого показателя между группами с ИМ и физиологической беременностью (медиана 40,0 мл/ч против 48,6 мл/ч,  $p=0,224$ ). Почасовая экскреция мочи была значительно снижена только в группе с ЗВУР (13,8 мл/ч) в сравнении с таковой как при физиологической беременности, так и с ИМ ( $p<0,001$ ) [31].

В единичных работах рассмотрены спорные этиологические факторы маловодия. Так, при сравнении уровней кинурина (KYN) в группах беременных с ЗВУР, ИМ и физиологически протекающей беременностью установлено, что концентрации промежуточного продукта распада триптофана составили  $57,8\pm 13,4$  пг/мл,  $75,3\pm 10,8$  пг/мл и  $95,1\pm 13,3$  пг/мл соответственно ( $p<0,001$ ). Уровни сывороточного KYN были ниже у беременных женщин с ЗВУР и маловодием. Авторы пришли к выводу, что KYN может играть важную роль в этиопатогенезе отмеченных патологий [32].

Установлено, что 44,03% случаев маловодия были ассоциированы с анемией. Корреляция Пирсона выявила значительную связь между маловодием и анемией ( $r=0,307$ ,  $p=0,001$ ). При этом 81,6% беременных рассматриваемого контингента были родоразрешены путем операции КС. Приведенные результаты служат эмпирическими доказательствами выраженной связи между маловодием и анемией в третьем триместре беременности [33].

Проведен сравнительный анализ уровней цистатина С, высокочувствительного С-реактивного белка (hs-СРБ), отношения абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов (PLR) между группами беременных с ИМ и физиологически протекающей беременностью. Уровни цистатина С, hs-СРП и PLR были значительно выше в группе с ИМ ( $p<0,05$ ). В группе ИМ отмечены высокая частота КС, дистресса плода, мекониальных околоплодных вод, перевода новорожденных в отделение интенсивной терапии, а баллы по шкале Апгар были значительно ниже ( $p<0,05$ ). Уровни цистатина С и hs-СРП могут служить эффективными маркерами прогнозирования ИМ ( $p<0,05$ ) и прогностическими критериями перинатальных исходов [34].

В некоторых работах встречается термин “рецидивирующее (recurrent) маловодие”, этиологическим фактором которого считаются генные мутации. При данной патологии секвенирование полного экзона (WES) выявило мутации в гене AGT, которые участвуют в патогенезе аутосомно-рецессивной дис-

генезии почечных канальцев. Установленные особенности свидетельствуют о том, что исследование WES позволяет установить этиологические причины маловодия, которые могут послужить основой для принятия решений о тактике ведения беременности [35]. Проведен сравнительный анализ перинатальных исходов у женщин с разрешившимся (resolves) маловодием и у пациенток с постоянным (persistent) маловодием. У женщин с разрешившимся маловодием чаще диагностировалась ЗВУР (55% против 36%,  $p<0,02$ ). При диагностике на ранних сроках беременности маловодие с большей вероятностью разрешалось пренатально. Не было выявлено различий в неонатальной заболеваемости между отмеченными группами [36].

Обнаружена строгая корреляция между развитием маловодия и использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Маловодие обратимо, и нормальное количество ОВ восстанавливается после прерывания лечения. Применение НПВП допустимо в случаях, когда польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода. По истечении 48 часов назначения НПВП рекомендуется ультразвуковой мониторинг количества амниотической жидкости и прекращение терапии при снижении ИАЖ [37].

#### ВЛИЯНИЕ МАЛОВОДИЯ НА ПЛОД И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

ИМ при доношенной беременности остается одним из дискуссионных вопросов в акушерстве, поскольку нет четкой тактики и рекомендаций по ведению таких пациенток [9]. Установлена более высокая частота КС при ИМ. Влияние ИМ на неонатальные исходы остается неопределенным. Одни авторы отмечают отсутствие неблагоприятных эффектов, другие показали более высокие показатели госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных, более низкие баллы по шкале Апгар и более высокую частоту синдрома аспирации меконием. Некоторые исследования показали более высокий уровень недиагностированных малых для гестационного возраста плодов. Нет единого мнения относительно оптимальной тактики ведения и родов. До сих пор общепринятой практикой служила стимуляция родов при доношенной беременности, но некоторые исследователи настаивают на индукции родов на более поздних сроках гестации [26].

До настоящего времени метаанализы перинатальных исходов гестации с ИМ при доношенной беременности не позволили прийти к общему знаменателю. При рассмотрении случаев индукции родов на сроке беременности 36 недель с ИМ и без него установлено возрастание частоты неблагоприятных неонатальных исходов ( $p=0,04$ ) [38].

Среди пациенток с ИМ значимо чаще наблюдалось оперативное родоразрешение: преимущественно путем операции КС (23,3%); был также высоким процент вакуум-экстракции плода (6,7%). Показани-

ями к оперативному родоразрешению были: интранатальный дистресс плода, плодово-тазовая диспропорция, отсутствие эффекта от родовозбуждения. При маловодии отмечена более низкая масса плода, причем частота рождения детей с малым весом к данному сроку гестации также была выше 21,7% против 6,7% группы сравнения ( $p=0,05$ ). Статистически значимых различий по частоте тяжелой асфиксии выявлено не было [9].

При сравнении с физиологически протекающей беременностью, плаценты от беременных с ИМ имели более высокую массу ( $p<0,001$ ), значительно большую частоту аномального прикрепления пуповины ( $p<0,001$ ) и поражениями сосудистой мальперфузии матери ( $p<0,001$ ). Новорожденные от матерей с ИМ имели более низкую массу при рождении ( $p<0,002$ ) и худший совокупный неблагоприятный неонатальный исход ( $p=0,028$ ). Авторы считают, что приведенные результаты свидетельствуют о том, что ИМ следует рассматривать как часть спектра «плацентарной недостаточности» [39].

Изучено влияние ИМ при настоящей беременности на характер течения последующего гестационного процесса. Установлено, что маловодие в предшествующей беременности ассоциировано с возрастанием частоты маловодия, новорожденных с малым весом для гестационного возраста, патологии плаценты при последующей беременности. ИМ может быть первым признаком плацентарной недостаточности и самостоятельным проявлением спектра плацентарных осложнений [40].

Оценена связь между ИМ и долгосрочными неврологическими осложнениями у потомства. Частота госпитализаций, связанных с неврологией, была значительно выше среди детей, родившихся от матерей с ИМ (3,7% в группе ИО и 3,0% в группе сравнения,  $p=0,005$ ). Значительно чаще встречались и первичное расстройство развития, двигательные расстройства, дегенеративные и демиелинизирующие расстройства. Установлена значимая связь между ИМ и долгосрочной неврологической заболеваемостью потомства [41].

В одноцентровом ретроспективном исследовании дети в возрасте до 3 лет, родившиеся на 22–29 неделе гестации без серьезных врожденных аномалий, были разделены на 3 группы в зависимости от продолжительности маловодия: отсутствие или 0–7 дней, 8–14 дней, более 14 дней. Частота неврологических нарушений (церебральный паралич, задержка развития, нарушения зрения, глухота) по группам составила 29%, 27% и 35 % соответственно. Не установлена зависимость частоты и тяжести неврологических нарушений у детей в зависимости от длительности маловодия [42].

Исходя из приведенных данных, логичным выглядит заключение о том, что идиопатическое маловодие является акушерским осложнением, которое ставит под угрозу здоровье матери и перинатальные исходы. Эффективное терапевтическое лечение это-

го состояния затруднено неизвестной этиологией и отсутствием понимания клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе идиопатического маловодия [43].

Однако существует и противоположная точка зрения: ИМ само по себе не является значимым фактором риска развития неблагоприятных неонатальных исходов, однако при выявлении маловодия чаще выполняется индукция родов, что само по себе увеличивает объем врачебных исследований, манипуляций и косвенно повышает вероятность дистресса плода и КС [9].

Тяжелые врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей плода, которые приводят к раннему началу ангидрамниоза, считаются летальными для плода из-за гипоплазии легких [44].

Так называемое почечное маловодие (ПМ) обусловлено двусторонними врожденными аномалиями паренхиматозного и обструктивного характера. ПМ служит неблагоприятным прогностическим маркером выживания новорожденных. Гипоплазия легких выступает в роли основной причины смертности. Среди новорожденных с патологией паренхимы почек, клапанами задней уретры, двусторонней агенезией почек, гиподисплазией, поликистозной болезнью почек общая до- и послеродовая смертность составила 76%. Плоды с почками, имеющими признаки гиподисплазии на УЗИ, и те, у кого было диагностировано маловодие до 32 недель гестации, имели более высокий риск летального исхода. Выявлена значительная разница в уровнях креатинина в плазме у выживших новорожденных по сравнению с умершими (183 мкмоль/л против 295 мкмоль/л,  $p=0,038$ ). Таким образом, различиями между выжившими и умершими новорожденными с почечным маловодием служили наличие маловодия до 32 недель беременности, возрастание уровней креатинина, дисплазия почек по данным УЗИ во II триместре [45].

Маловодие на ранних сроках беременности, возникающее в результате двусторонней агенезии почек плода, приводит к летальной гипоплазии легких у новорожденных [46]. Ангидрамниоз на 22 неделе беременности, обусловленный врожденной патологией почек плода, встречается в среднем в 1 из 2000 беременностей и считается фатальным из-за связанной с ним гипоплазии легких и дыхательной недостаточности в неонатальном периоде [47].

### ПОТТЕР-СИНДРОМ

Данные факты обосновывают необходимость рассмотрения Поттер-синдрома – врожденной патологии развития плода, которую диагностируют в неонатальном периоде на основании следующих признаков: гипоплазия легких (pulmonary hypoplasia - P); маловодие (oligohydramnios - O); деформированное лицо (twisted face - T); дряблая, морщинистая кожа (twisted skin - T); деформированные конечности (extremity defects - E); почечная недостаточность (renal failure - R) [48; 49].

Аббревиатура, а в данном случае акроним, соответствует фамилии патологоанатома E.L. Potter, которая в 1946 г. описала характерный внешний вид мертворожденных и умерших новорожденных, причиной формирования которого служило маловодие при двусторонней агенезии почек [48].

Синдром Поттера несовместим с жизнью, поскольку у новорожденных наблюдается гипоплазия легких, которая приводит к респираторному дистрессу в течение часа после рождения. Последовательность Поттера и синдром Поттера используются взаимозаменяемо, поскольку факторы, приводящие к маловодию очередны. Но последовательность Поттера более конкретно описывает уменьшение количества ОВ независимо от причины. Двусторонняя агенезия почек является классикой синдрома Поттера. Подтип I связан с аутосомно-рецессивным поликистозом почек, подтип II обусловлен дисплазией почек, подтип III обусловлен аутосомно-доминантным поликистозом почек, а подтип IV связан с обструкцией мочеточника или лоханки, вызывающей гидронефроз [50].

Врожденная патология, выявленная при фетальном УЗИ – аутосомно-рецессивный поликистоз почек (синдром Поттер I) – является несовместимой с жизнью патологией [23].

Аутосомно-рецессивная дисгенезия почечных канальцев (АРДПК) – редкое нарушение развития почечных канальцев с высоким риском гибели плода и ранней неонатальной смерти. Имеются лишь ограниченные сообщения о случаях выживания в течение 2 лет. Пренатальная диагностика АРДПК является сложной задачей, а диагноз подтверждается только после постнатального или посмертного исследования [51].

Синдром «сливового живота», также известный как синдром Игла-Барретта или синдром триады, является редким врожденным заболеванием, характеризующимся: недостаточно развитой мускулатурой живота, крипторхизмом и аномалиями мочевыводящих путей. Дети, рожденные с этим синдромом, могут иметь несовместимую с жизнью патологию, но возможно и нормальное развитие и даже рождение собственных детей. Выживаемость определяется тяжестью почечной дисплазии. Перинатальная смертность колеблется от 10% до 25% и напрямую коррелирует с тяжестью легочной гипоплазии в результате маловодия из-за почечной дисплазии и аномалий мочевыводящих путей у плода, приводящих к последовательности Поттера [52].

Дети с синдромом Поттера не имеют один и тот же набор признаков, но у них развивается цепочка событий, ведущих к общему конечному результату – уменьшению количества околоплодных вод [53].

Ранняя диагностика маловодия (13–21-я нед), а также особенности морфологии и типа пороков развития у плода, которые сопровождают олигогидрамнион, на современном этапе не изучены. Отсутствуют литературные данные о прогнозе и вариан-

тах течения беременности при маловодии в первой половине беременности, которое сопровождается аномалии у плода [29]. Отсутствуют конкретные диагностические критерии обструкция нижних мочевыводящих путей плода (ОНМПП), которые могли бы определять клинический подход и тактику. Европейская справочная сеть по редким заболеваниям почек (European Reference Network for Rare Kidney Diseases – ERKNet) рекомендует использовать переднезадний диаметр почечной лоханки в качестве наиболее надежного параметра диагностики ОНМПП при наличии фетального мегацистиса (синдрома фетального увеличения мочевого пузыря). Что касается пренатального и постнатального прогноза плодов с ОНМПП, риск смерти плода и новорожденного зависит от наличия маловодия или ангидрамниона до 20 недель беременности [54].

### МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ МАЛОВОДИЯ

На современном этапе не существует общепринятых методов коррекции маловодия. Ведется поиск методов лечения маловодия: материнская гидратация, амниоинфузия, трансабдоминальный амниоцентез и т.д. Актуальной является ранняя диагностика прогрессирующего снижения объема ОВ [18].

Изучено влияние внутривенной гидратации матери на индекс амниотической жидкости при маловодии. Установлено, статистически значимое возрастание ИАЖ через сорок восемь часов после завершения инфузионной терапии [17].

Оценены исходы беременностей, осложненных маловодием и проведением трансабдоминальной амниоинфузии. Средний гестационный возраст при проведении амниоинфузии составил 24 недели. Средний интервал между амниоинфузией и родами составил 31 день. Перинатальная и неонатальная смертность составили 45% и 35% соответственно. Отмечено пять случаев хориоамнионита. Высокие показатели перинатальной смертности авторы объясняют тем, что все наблюдения были осложнены серьезными пороками развития плода [55].

Изучено влияние серийных амниоинфузий до 26 недель беременности на неонатальные исходы. Критерием эффективности проведенной терапии служила выживаемость новорожденных до 14 дней и больше. Среди обследованного контингента в 94% наблюдений отмечены живорождения со средним гестационным возрастом на момент родов 32 недели. Проведенная терапия оказалась эффективной в 82% от числа живорожденных. Факторами, связанными с выживаемостью, служили большее количество амниоинфузий ( $p=0,01$ ), гестационный возраст более 32 недель ( $p=0,005$ ) и больший вес при рождении ( $p=0,03$ ). Только 35% из живорожденных, дожили до выписки из больницы (диапазон 12-32 недели). Авторы считают, что амниоинфузии смягчали летальную гипоплазию легких, но были связаны с возрастанием частоты преждевременных родов. Необходимы дополнительные долгосрочные данные



для полной характеристики рассматриваемого метода терапии [46].

Новорожденные, матерям которых на сроках гестации с 17 по 33 неделю проводили амниоинфузии, в большинстве наблюдений не имели выраженной гипоплазии легких и признаков дыхательной недостаточности. Но существует много осложнений, к которым может привести рассматриваемая методика: инфицирование матери, КС, эмболия, внутриутробная гибель плода. Учитывая единичные исследования, остается открытым вопрос о эффективности амниоинфузии в долгосрочной перспективе: продолжительность состояния коррегированного количества ОВ; время, необходимое для достаточного созревания легких плода. Также неясно, как лучше проводить амниоинфузии, когда начинать, какое количество и продолжительность сеансов необходимо, какой оптимальный срок гестации для родов, учитывая осложнения в виде преждевременных родов. Кроме того, в дополнение к сеансам диализа новорожденному могут понадобиться сложные реконструктивные операции на мочевыводящих путях и при сопутствующих пороках [53].

Сообщается о терапевтическом эффекте ингаляционного десмопрессина в сравнении с внутривенной инфузией у беременных женщин с ИМ. ИАЖ

(исходный, через 24 и 48 часов) возрастал в обеих группах ( $4,16 \pm 0,86$ ;  $7,08 \pm 1,453$ ;  $7,76 \pm 1,62$ ;  $p < 0,001$  и  $4,23 \pm 0,70$ ;  $5,39 \pm 1,079$ ;  $5,68 \pm 1,10$ ;  $p < 0,001$ ). Установлено, что ингаляция десмопрессина приводит к возрастанию ИАЖ и может использоваться при лечении маловодия у беременных [56].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, маловодие на сегодняшний день остается актуальной акушерской проблемой, которая существенно влияет на перинатальные исходы. Маловодие и в значительной степени полное отсутствие ОВ ассоциированы с возрастанием частоты внутриутробных пороков развития плода, перинатальной и неонатальной заболеваемости и смертности.

На современном этапе нет консенсуса в отношении методик диагностирования маловодия, особенно, во втором триместре беременности. Методы визуальной диагностики маловодия (УЗИ) недостаточно информативны во втором триместре, а клинические проявления обычно отсутствуют. Прогностические критерии исходов беременности остаются не определенными.

Отмеченные аспекты нуждаются в пристальном внимании и в дальнейших широкомасштабных исследованиях.

### OLIGOHYDRAMNIOS AS AN UNSOLVED PROBLEM OF MODERN OBSTETRICS

Frolov V.G.,<sup>1</sup> Ter-Minasyan V.A.,<sup>2</sup> Mokatsyan H.G.,<sup>2</sup> Drampyan A.F.,<sup>2</sup> Manvelyan V.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>"Astghik" Medical Center, Yerevan, Armenia

<sup>2</sup>National Institute of Health named After Academician S. Avdالبekyan, Yerevan, Armenia

#### Abstract

Oligohydramnios is a pressing issue in modern obstetrics. The prevalence of oligohydramnios ranges from 1 to 5%. The mechanisms of amniotic fluid (AF) formation remain unclear. Currently, there is no clear opinion on the effectiveness of clinical methods for assessing AF volume.

The causes of oligohydramnios may include: maternal factors (maternal dehydration, hypertension, preeclampsia, uteroplacental insufficiency, chronic hypoxia, gestational diabetes); intake of certain medications (non-steroidal anti-inflammatory drugs); placental causes; fetal: premature rupture of membranes, chromosomal abnormalities, genitourinary system abnormalities. Idiopathic or isolated oligohydramnios (IO) with unexplained etiology is also distinguished.

At the present stage, there are no generally accepted methods for correcting oligohydramnios. The search for methods of treating oligohydramnios is underway: maternal hydration, amnioinfusion, transabdominal amniocentesis, etc.

Oligohydramnios remains a pressing obstetric problem today, which significantly affects perinatal outcomes. Oligohydramnios and, to a large extent, the complete absence of AF are associated with an increase in the frequency of intrauterine fetal malformations, perinatal and neonatal morbidity and mortality.

The noted aspects require close attention and further large-scale studies.

**Keywords:** oligohydramnios, Potter syndrome, diagnostics, clinical picture, treatment

### ՕԼԻԳՈՀԻԴՐԱՄՆԻՈՋԸ ՈՐՊԵՍ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄԱՆԿԱԲԱՐՁՈՒԹՅԱՆ ՉԼՈՒԾՎԱԾ ԽՆԴԻՐ

Ֆրոլով Վ.Գ.,<sup>1</sup> Տեր-Մինասյան Վ.Ա.,<sup>2</sup> Մոկացյան Հ.Գ.,<sup>2</sup> Դրամպյան Ա.Ֆ.,<sup>2</sup> Մանվելյան Վ.Լ.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Աստղիկ» բժշկական կենտրոն, Երևան, Հայաստան

<sup>2</sup> Հայաստանի Հանրապետության Առողջապահության նախարարության «Ավարդեմիկոս Ս. Ավդալբեկյանի անվան առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

#### Ամփոփագիր

Սակավաջրությունը (ՍՋ) ժամանակակից մանկաբարձության արդի խնդիր է: Սակավաջրության տարածվածությունը տատանվում է 1-ից 5%: Ամփոփիկ հեղուկի (ԱՀ) առաջացման մեխանիզմները մնում են անհասկանալի:

Ներկայումս չկա հստակ կարծիք ՍՋ-ի գնահատման կլինիկական մեթոդների արդյունավետության վերաբերյալ:

Սակավաջրության պատճառներ կարող են լինել՝ մայրական գործոնները (մոր ջրազրկում, հիպերտոնիա, պրե-էկլամպսիա, արգանդ-պլացենտար անբավարարություն, քրոնիկ հիպոքսիա, հղիության շաքարային դիաբետ); որոշակի դեղամիջոցների ընդունում (ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր); պլացենտար պատճառները; պտղային (պտղաթաղանթների վաղաժամ պատռվածք, քրոմոսոմային անոմալիաներ, միզասեռական համակարգի անոմալիաներ): Առանձնացվում են նաև իդիոպաթիկ կամ մեկուսացված սակավաջրություն (ՄՍ)՝ անհայտ էթիոլոգիայի:

Ներկա փուլում սակավաջրության բուժման ընդհանուր ընդունված մեթոդներ չկան: Կատարվում են սակավաջ-

րության բուժման մեթոդների որոնում՝ մայրական օրգանիզմի հիդրատացիա, ամնիոնինֆուզիա, տրանսաբրոմի-նալ ամնիոցենտեզ և այլն:

Այսօր սակավաջրությունը շարունակում է մնալ արդի մանկաբարձական խնդիր, որը զգալիորեն ազդում է պերինատալ ելքերի վրա: Սակավաջրությունը և, մեծ մասամբ, ԱՀ-ի լիակատար բացակայությունը կապված են

պտղի ներարգանդային արատների, պերինատալ և նորածնային հիվանդացության և մահացության հաճախականության հետ:

Նշված տեսակետերը պահանջում են մեծ ուշադրություն և հետագա լայնածավալ հետազոտություն:

**Հիմնաբաներ.** սակավաջրություն, Փոթերի համախափանիչ, ախտորոշում, կլինիկա, բուժում

### Список литературы

1. Молдиярова А.Т., Искаков С.С. Перинатальный прогноз при аномалии околоплодных вод. Медицина (Алматы). 2022;4(232):32-38.
2. Teka H, Gidey H, Gebrehiwot TG et al. Perinatal outcome of oligohydramnios in academic hospitals in a low resource setting. Afr J Reprod Health. 2023;27(4):54-64.
3. Fatema J, Chowdhury TI, Chakma B, Parveen M. Oligohydramnios and Its Maternal and Neonatal Outcomes: A Single Centre Study. Obstetrics and Gynecology Research. 2024;7(1):8-15.
4. Hou L, Wang X, Hellerstein S, Zou L, Ruan Y, Zhang W. Delivery mode and perinatal outcomes after diagnosis of oligohydramnios at term in China. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(14):2408-2414.
5. Whelan AR, Rasiyah SS, Lewkowitz AK, Gimovsky AC. Delivery Mode among Patients with Oligohydramnios with or without Fetal Growth Restriction by Induction Method. Am J Perinatol. 2023;40(7):697-703.
6. Mohammed SS, Ahmed AA. Prevalence Rate, Probable Causes, and Perinatal Outcomes in Women With Oligohydramnios in Labor. Cureus. 2024;16(5):e61290.
7. Likithanjali B, Saimeghana G, Chillara T, Yadav K, Chander TR. A Prospective Observational Study on Causes and Effectiveness of Oligohydramnios Treatment in Pregnant Women with Different Comorbidities. International Journal of Tropical disease and health. 2023;44(18):23-32.
8. Keilman C, Shanks AL. Oligohydramnios. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32965997.
9. Каганова МА, Спиридонова НВ, Нестеренко СА, Денисова НГ, Сыресина СВ, Артюх ЮА, Гурьянова ОЮ. Анализ особенностей течения родов и перинатальных исходов при изолированном маловодии. Аспирантский вестник Поволжья. 2019;(5-6):39-43.
10. Ищенко АИ, Деменина НК. Нарушенное количество околоплодных вод у беременных: диагностика, патогенез (обзор литературы). Здоровье женщины. 2014;(6):26-28.
11. Cristina P. Oligohydramnios - causes and effects on perinatal outcome. Deutsche internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft. 2023; 55:19-20.
12. Ушинская ЕК. Современные представление о многоводии инфекционного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 19 с
13. Сидоренко ВН, Бугров ВЮ, Клецкий СК, Сахаров ИВ. Современный взгляд на этиопатогенез маловодия и многоводия и пути их решения при многоводии инфекционной природы. Медицинские новости. 2018; 4 (283):53-57.
14. Орджаникидзе НВ, Пасхина ИН, Пономарева ЛП. Формирование околоплодной среды в норме и при многоводии Проблемы беременности. 2004; 8:6:12.
15. Melamed N, Pardo J, Milstein R, Chen R, Hod M, Yogev Y. Perinatal outcome in pregnancies complicated by isolated oligohydramnios diagnosed before 37 weeks of gestation. American journal of obstetrics and gynecology. 2011;205(3):241-e1.
16. Figueroa L, McClure EM, Swanson J et al. Oligohydramnios: a prospective study of fetal, neonatal and maternal outcomes in low-middle income countries. Reprod Health. 2020;17(1):19.
17. Azarkish F, Janghorban R, Bozorgzadeh S, Arzani A, Balouchi R, Didehvar M. The effect of maternal intravenous hydration on amniotic fluid index in oligohydramnios. BMC Res Notes. 2022;15(1):95.
18. Воеводин СМ, Шеманаева ТВ, Серова АВ. Современные аспекты диагностики и патогенеза маловодия. Гинекология. 2017;19 (3):77-80.
19. Мудров В.А., Ляпунов А.К., Мудров А.А., Новикова Ю.К. Роль 3D-моделирования в определении объема околоплодных вод. Сеченовский вестник. 2017; 2(28):47–51.
20. Мудров В.А., Мудров А.А. Патент РФ на изобретение № 2626376/26.07.17. Бюл. № 21. Мудров В.А., Мудров А.А. Способ определения объема околоплодных вод во второй половине беременности. Patent RUS No 2626376/26.07.17.
21. Мудров В.А. Возможности модификации способов определения объема околоплодных вод. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 3(65):12-17.
22. Wax JR, Pinette MG. The amniotic fluid index and oligohydramnios: a deeper dive into the shallow end. Am J Obstet Gynecol. 2022;227(3):462-470.
23. Говоруха ИТ, Белоусов ОГ, Баштовенко ТЕ. Маловодие при беременности. Клинический случай синдрома Потттер I у плода. Медико-социальные проблемы семьи. 2023;28(2):105-10.
24. Zilberman Sharon N, Pekar-Zlotin M, Kugler N et al. Oligohydramnios: how severe is severe? J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25):5754-5760.
25. Sgayer I, Elafawi M, Braude O, Abramov S, Lowenstein L, Odeh M. Perinatal outcomes of pregnancies with borderline oligohydramnios at term. Fetal Diagn Ther. 2024. doi: 10.1159/000541008. Epub ahead of print. PMID: 39173605.
26. Marks Kazatsker M, Sammour R, Sagi S. Isolated oligohydramnios – the dilemma of proper management. Harefuah. 2019;158(11):728-731.
27. Al-Gebaly SR, Sileem SA, Murad LA. Role of 4D Ultrasonography in Assessment of Amniotic Fluid Disorders of Fetal Renal Origin. Al-Azhar International Medical Journal. 2024;5(1):40.
28. Мудров В.А., Мочалова М.Н., Мудров А.А. Особенности определения объема околоплодных вод на современном этапе. Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 5(67):74–84.
29. Воеводин СМ, Шеманаева ТВ, Серова АВ. Раннее маловодие при беременности: диагностика и акушерские исходы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(4): 341-350.
30. Pekar-Zlotin M, Hirsh N, Melcer Y, Wiener Y, Kugler N, Zilberman Sharon N, Maymon R. Oligohydramnios at term in the high-risk population - how severe is severe? J

- Perinat Med. 2024;52(7):737-743.
31. Seol HJ, Kim HY, Cho GJ, Oh MJ. Hourly fetal urine production rate in isolated oligohydramnios at term. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250659.
  32. Yaman S, Ceyhan M, Hancerliogullari N, Koc EM, Candar T, Tokmak A. Serum levels of kynurenine in pregnancies with fetal growth restriction and oligohydramnios. *J Perinat Med*. 2023;51(5):641-645.
  33. Batool A, Sultana M, Sher Z, Fayyaz S, Sharif A, Faisal N. Correlation between oligohydramnios and anaemia in the third trimester of pregnancy: A study in a tertiary care hospital in Pakistan. *Niger Med J*. 2024;65(3):313-319.
  34. Erten O, Tekeli Taskomur A. Relationship of cystatin C, Hs-CRP, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio with isolated oligohydramnios. *Ginekol Pol*. 2022;93(11):881-888.
  35. Lin SY, Chuang GT, Hung CH et al. Rapid Trio Exome Sequencing for Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis in Recurrent Oligohydramnios. *Front Genet*. 2021; 12:606970.
  36. Whelan AR, Has P, Savitz DA, Danilack VA, Lewkowitz AK. Neonatal Outcomes Are Similar between Patients with Resolved and Those with Persistent Oligohydramnios. *Am J Perinatol*. 2024;41(10):1285-1289.
  37. D'Ambrosio V, Vena F, Scopelliti A, D'Aniello D, Savastano G, Brunelli R, Giancotti A. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy and oligohydramnios: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(2):2253956.
  38. Levin G, Rottenstreich A, Tsur A, Cahan T, Shai D, Meyer R. Isolated oligohydramnios - should induction be offered after 36 weeks? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(23):4507-4512.
  39. Miremberg H, Grinstein E, Herman HG et al. The association between isolated oligohydramnios at term and placental pathology in correlation with pregnancy outcomes. *Placenta*. 2020; 90:37-41.
  40. Leytes S, Kovo M, Weiner E, Ganer Herman H. Isolated oligohydramnios in previous pregnancy is a risk factor for a placental related disorder in subsequent delivery. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):912.
  41. Dorot A, Wainstock T, Sheiner E, Walfisch A, Landau D, Harlev A. Isolated oligohydramnios and long-term neurological morbidity of the offspring. *J Dev Orig Health Dis*. 2020;11(6):648-652.
  42. Haga M, Nishimura E, Oshima A et al. Prolonged oligohydramnios and the adverse composite outcome of death or severe neurodevelopmental impairment at 3 years of age in infants born at 22-29 gestational weeks. *Early Hum Dev*. 2024;197:106100.
  43. Cheung CY, Brace RA. Altered proteomics profile in the amnion of patients with oligohydramnios. *Physiol Rep*. 2020;8(4):e14381.
  44. Miller JL, Baschat AA, Atkinson MA. Fetal Therapy for Renal Anhydramnios. *Clin Perinatol*. 2022;49(4):849-862.
  45. Baudin M, Herbez C, Guellec I et al. Predictive factors for survival in patients with oligohydramnios secondary to antenatal kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(6):1783-1792.
  46. Miller JL, Baschat AA, Rosner M et al. Neonatal Survival After Serial Amnioinfusions for Bilateral Renal Agenesis: The Renal Anhydramnios Fetal Therapy Trial. *JAMA*. 2023;330(21):2096-2105.
  47. Jelin AC, Sagaser KG, Forster KR, Ibekwe T, Norton ME, Jelin EB. Etiology and management of early pregnancy renal anhydramnios: Is there a place for serial amnioinfusions?. *Prenatal diagnosis*. 2020;40(5):528-537.
  48. Potter EL. Bilateral renal agenesis. *The Journal of pediatrics*. 1946;29(1):68-76.
  49. Mahy ME, Ech-Chebab M, Ayyad A, Messaoudi S, Amrani R. A Typical Case of Classic Potter's Syndrome: A Case Report. *Open Journal of Pediatrics*. 2024;14(03):482-487.
  50. Bhandari J, Thada PK, Sergent SR. Potter Syndrome. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32809693.
  51. Banuelos R, Mallawaarachchi A, Doyle H, Mogra R. Oligohydramnios or Anhydramnios and Ultrasonically Normal Renal Echotexture Secondary to Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis: An Important Consideration in the Prenatal Setting. *Fetal Diagn Ther*. 2023;50(1):17-21.
  52. Pomajzl AJ, Sankararaman S. Prune Belly Syndrome. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31334968.
  53. Шидаков ИХ, Шавтикова АТ, Джибабова ФА. Клинический случай синдрома Поттера у новорожденного. *Медицинский совет*. 2021;17: 242-245.
  54. Capone V, Persico N, Berrettini A et al. Definition, diagnosis and management of fetal lower urinary tract obstruction: consensus of the ERKNet CAKUT-Obstructive Uropathy Work Group. *Nat Rev Urol*. 2022;19(5):295-303.
  55. Ahmed B. Amnioinfusion in severe oligohydramnios with intact membrane: an observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):6518-6521.
  56. LotfAlizadeh M, MoeinDarbari S, MohebbanAzad N, Ghomian N. Efficacy of inhaled Desmopressin in pregnant women with idiopathic oligohydramnios - a randomized controlled trial. *J Med Life*. 2022;15(11):1352-1357.

ՀԵՂԻՆԱԿՆԵՐ

**AUTHORS  
АВТОРЫ**



**Сергей Шушарджан**

Российский врач-исследователь армянского происхождения, доктор медицинских наук, профессор, основоположник российской научной музыкотерапии, и клеточной акустики, ученый, специалист в области реабилитации, музыкальной терапии и медицинской робототехники. Автор более 230 научных работ и 11 патентов в области антивозрастной и регенеративной медицины, иммунологии, рефлексотерапии и психологии. Является редактором ряда учебников, учебных пособий, статей и руководства по воздействию музыки на организм и психику человека, изданных в России, Канаде, Германии, Ректор академии медицинской реабилитации, клинической психологии и музыкотерапии, главный редактор журнала "Медицина и Искусство".



**Армен Мартиросян**

Генеральный директор медиахолдинга "Антарес" и преподаватель Армяно-Российского Университета. Образование: Ереванский государственный университет, факультет математической кибернетики. Участие в международных семинарах по экономике знаний и устойчивому развитию. Президент Рекламного совета Армении. Основатель фестиваля рекламы "Попок". Издал более 3500 наименований книг. Автор статей о влиянии культуры на разные государственные сферы



**Արտակ Մանուխյան**

Ուրուլոգ-անդրուլոգ, մասնագիտացված է արական անպտղության, տղամարդու սեքսուալ խանգարումների և էնդոսկոպիկ ուրուլոգիայի ոլորտներում: Նա Երևան քաղաքի գլխավոր ուրուլոգն է, ունի բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճան, դասավանդում է ԵՊԲՀ-ի ուրուլոգիայի և անդրուլոգիայի ամբիոնում, ղեկավարում է ուրուլոգիական բաժանմունքը «Երևան բժշկագիտական կենտրոնում», ինչպես նաև հանդիսանում է «Ֆերթիլիթի Սենթր» պտղաբերության կենտրոնի ուրուլոգ: Ունի տպագրված 16 գիտական հոդված, 1 ուսումնամեթոդական ձեռնարկ և 1 դասագիրք: Հայկական, Ռուսական և Եվրոպական ուրուլոգիական ասոցիացիաների ակտիվ անդամ է:



**Սևադա Հակոբյան**

Առողջապահության Ազգային Ինստիտուտի Մարդու վերարտադրողականության ամբիոնի դոցենտ: ՀՀ Առողջապահության նախարարի գլխավոր խորհրդատու սեքսուալաբիոլոգիայի գծով: Հայ-ամերիկյան առողջության կենտրոն, սեքսուալաբիոլոգ: «Կլինիկական սեքսուոգիա» դասագրքի համահեղինակ: Պաշտպանել է թեկնածուական թեզ «Տղամարդկանց սեքսուալ ֆունկցիան վերարտադրողական խանգարումների ժամանակ» թեմայով: Հայաստանի Սեքսուոլոգների Ասոցիացիայի հիմնադիր անդամ: Վերարտադրողական բժշկության հայկական ասոցիացիայի անդամ (ՎԲՀԱ):



### **Նոնա Սարգսյան**

Ունի բժշկության մագիստրոսի կոչում Շվեդիայի Գյոթեբորգի համալսարանից և փորձառություն վերարտադրողական բժշկության ոլորտում: Նա ազգային նախաինստիտուցիոն գենետիկական թեստավորման գործընթացի ղեկավարն է և Սահլգրենսկա համալսարանական հիվանդանոցի վերարտադրողական բժշկության գծով ավագ խորհրդատու:

---



### **Rami Wakim**

Professor Wakim is an established consultant in Reproductive Medicine in London. His special interest is in AI. After MRCOG, he qualified with double fellowships in Reproductive Medicine at UCLH and Imperial College. He published articles and delivered scientific presentations, both in UK and internationally. He is a Fellow of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (FRCOG), Fellow of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Fellow of the International College of Surgeons (FICS), Member of the British and European Fertility Society (BFS) (EFS), Member of the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Member of the Middle East Fertility Society (MEFS), Member of the Artificial Intelligence Fertility Society (AIFS) and COGI ambassador, Controversies in Obstetrics, Gynaecology and Infertility.

---



### **Costas Panayotidis**

Engaged in teaching gynecological ultrasound and reviewing standards of practice for embryo transfer through Delphi surveys and literature reviews. He is working on establishing ultrasound criteria and standards for embryo transfer techniques. He has authored more than 40 scientific papers, published in peer-reviewed journals

---



### **Րիփսիմե Գրիգորյան**

Ակուշեր-գինեկոլոգ, ռեպրոդուկտոլոգ ս 16 լետնիմ ժտաճ րաբոտյի . Վեդուճիյ սբեցիալիստ Շտրա Րեպրոդուկցիոն Շոճոճեկ "Fertility Center". Վ 2003 ր ս Օտլիչիեմ Օկոնչիլա ԵրԳՄՄ. Շ 2003-2007 րոշլա կլին. Օրդինատուրա րո սբեցիալնոստի "Ակուշերստճոն և Գինեկոլոգիա" նա կաբեդրե "Ակուշերստճոն և Գինեկոլոգիա" ՈՒՅ ՐԱ, ա ս 2021-2023 - կլին. Օրդինատուրա րո սբեցիալնոստի "Րեպրոդուկտոլոգիա Շոճոճեկ" . Քրոշոճիլա ժտաճիրոճկա Վ վեդուճիյ կլինիկախ Փրանցիոն, Աճճտրիոն, ՇՄԱ, ՐՓ. Վոշտուքալա ս ժոկրաճաճա Վ նաճոճարոճոճոն կոնփերենցիոնա Վ Արմենիոն, Եճրոքե և ՇՄԱ. Եճլաճետյա ավոտոր և սոավոտոր ժտեյի Վ Օբլաստի Րեպրոդուկտիճոնոյ Մեճիցինոյ. Շլեն Արմյանսկոյ Ասսոցիացիոն Րեպրոդուկտիճոնոյ Մեճիցինոյ, Եճրոքեյսկոյ Ասսոցիացիոն Րեպրոդուկցիոն Շոճոճեկ և Եճմբրիոլոգիոն, Արեդիկանսկոյ Ասսոցիացիոն Րեպրոդուկտիճոնոյ Մեճիցինոյ.

---



**Татевик Киракосян**

Акушер-гинеколог, репродуктолог. В 2016 году завершила магистратуру в Ереванском государственном медицинском университете. В 2020 году окончила ординатуру по специальности акушерство и гинекология в Национальном институте здравоохранения. В 2021-2022 годах прошла ординатуру по специальности репродуктология в Национальном институте здравоохранения. Работает в Центре репродукции человека "Fertility Center". Член Ассоциации репродуктивной медицины Армении (АРМА). Член европейской ассоциации репродуктологии и эмбриологии (ESHRE).

---



**Իգաբեյլա Հովսեփյան**

Բժիշկ-նեպրոդուկտոլոգ: Աշխատում է «Fertility center» պտղաբերության կենտրոնում: 2014 թ. ավարտել է Երևանի Պետական Բժշկական Համալսարանը (բակալավր): 2020 թ. ավարտել է Առողջապահության ազգային ինստիտուտի (ԱՄԻ) մանկաբարձ-գինեկոլոգ օրդինատուրան: 2021-2022թ. ԱՄԻ օրդինատուրա Ռեպրոդուկտոլոգիա մասնագիտությամբ: Վերաբարձրական բժշկության հայկական ասոցիացիայի անդամ (ՎԲՀԱ): Եվրոպական նեպրոդուկտոլոգների և սաղմնաբանների ասոցիացիայի (ESHRE) անդամ:

---



**Диана Мартиросян**

Врач-репродуктолог в Клинике репродукции человека "Fertility Center". Образование: Ереванский Государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, акушер гинеколог. Прошла клиническую ординатуру по репродуктивной медицине на кафедре Репродуктивной медицины в НИЗ РА. Специализация в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Член армянской ассоциации репродуктивной медицины и Европейской ассоциации репродуктологов и эмбриологов (ESHRE).

---



**Romualdo Sciorio**

Dr. Sciorio holds a degree in Science Biology with 110/110 cum laudem at University of Naples "Federico II", and a master degree in Science and Biotechnology from Napier University Scotland. With more than 30 years of experience in assisted reproductive techniques, pre-implantation genetic testing and cryopreservation: he has worked within research and clinical embryology across Italy, France, England, Scotland, Australia, Canada, Armenia, India, Pakistan, Nepal, Middle East, and Switzerland. He is state registered clinical scientist (HCPC). He is an author and co-author of more than 60 peer-reviewed papers and been invited to present regularly at both national and international scientific meetings. Since 2023 he is working as laboratory Director at CHUV in Lausanne, Switzerland.



**Евгения Киракосян**

Кандидат медицинских наук, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова.



**Vadim Frolov**

Dr. Frolov V.G. is a medical specialist with more than thirty years of experience in clinical practice and research. He completed clinical residency, postgraduate studies and received a PhD in medical sciences in 1994. Since 2019, he has been heading the maternity department at the “Astghik” Medical Center. Scientific research is devoted to improving methods for diagnosing fetal disorders during pregnancy and childbirth.



**Ваган Манвелян**

Минимально инвазивный гинеколог. Специализируется на женской репродуктивной хирургии. Доктор Манвелян имеет степень к. м. н. и является заведующим отделением репродуктивной и минимально инвазивной гинекологии в МЦ АВАК. Член специальной группы по репродуктивной хирургии APAGE. Имеет 12 статей в рецензируемых журналах и множественные выступления на международных конференциях и форумах. Обладатель наград, в том числе за лучшую научную работу, и стипендии Карла Шторца. Является членом нескольких профессиональных организаций (APAGE, NESAS, SLS, IAGE). Член Ассоциации репродуктивной медицины Армении (APMA).



**Елизавета Мусатова**

к.м.н., медицинский директор Центра генетики и репродуктивной медицины Genetico. Практикующий врач. Область научных и практических интересов – репродуктивная генетика, изучение редких форм бесплодия, преимплантационное генетическое тестирование, преконцепционный генетический скрининг. Автор диссертационного исследования по теме «Изучение эффективности методических подходов к анализу клеток и днк плацентарного происхождения для неинвазивного пренатального тестирования на анеуплоидию»



**Арту́р Карама́нյан**

Акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, репродуктолог, эндоскопический хирург, заведующий отделением репродуктологии клиники Medifarm Hospital. Стаж работы 12 лет. Член Узбекской ассоциации репродуктологов, Российской ассоциации репродукции человека, а также Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии.



**Элиэ́зэр Ги́рш**

Доктор наук, Директор ELNAT Reproduction. Является ведущим эмбриологом и заведовал лабораторией ЭКО при университетской больнице Барзилай, Ашкелон. Является директором андрологической лаборатории при банке спермы Sryobank Israel в Тель Авиве. Автор десятков научных статей в области бесплодия в международных научных журналах. Автор учебника по клинической эмбриологии “A textbook of clinical embryology”. Член европейской организации по репродуктологии и эмбриологии (ESHRE). Ведёт активные проекты по ЭКО в разных странах мира.



**Vahe Ter-Minasyan**

Dr. Ter-Minasyan a distinguished medical professional with over two decades of expertise in clinical practice and research. He completed dual residency programs in Obstetrics & Gynecology and Oncology, and earned his PhD in 2006. He has served as an Advisor to the Minister of Health of the Republic of Armenia. Since 2013, Dr. Ter-Minasyan has led the Surgical Gynecology Department at the Armenian-American Health Center, while also heading the Obstetrics and Gynecology Department at the National Institute of Health, Ministry of Health, RA since 2023. His research is primarily focused on developing the Cervical Cancer Elimination Program in Armenia, making significant contributions to national public health initiatives.

**Առողջապահության և բժշկագիտության հայկական հանդես  
Մարդու վերարտադրողականության ժամանակակից տեսակետերը: Հատուկ թողարկում 2024**

**Armenian Journal of Health & Medical Sciences  
Modern Aspects of Human Reproduction. Special Edition 2024**

**Армянский журнал здравоохранения и медицинских наук  
Современные аспекты репродукции человека. Специальный выпуск 2024**

Տպարանակը՝ 200 օրինակ  
Տպագրությունը՝ օֆսեթ: Չափսը՝ 60X84, 1/8, ծավալը՝ 20.25 տպ. մամուլ / 162 էջ  
Տպագրված է «PrintArm» տպագրատանը Գիտական պարբերական ժողովածու:  
Հրատարակված է ՀՀ ԱՆ ԱԱԻ-ի կողմից:  
Երևան, Կոմիտաս 49/4, հեռ.՝ +374 10 23 71 34, +374 93 45 55 77  
www.nih.am, www.ahms.am; info@nih.am, info@ahms.am  
f armnih, niharmonia, in nih-armenia, niArmenia.



PREPROOF

PREPROOF

PREPROOF

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ  
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

ՄԱՐԴՈՒ ԿԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ  
ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԱՄՊԵՏԿՏՆԵՐԸ

MODERN ASPECTS OF  
HUMAN REPRODUCTION



ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ  
ԵՎ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅԱՆ  
ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ARMENIAN JOURNAL  
OF HEALTH &  
MEDICAL SCIENCES