

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДГОТОВКИ К ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ И ИСХОДАБЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ТРУБНО- ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Шодиев Б.В., Расуль-Заде Ю.Г.,

Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино.

✓ Резюме

Трубное бесплодие является одним из основных показаний для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Причина трубного бесплодия также является важным фактором, влияющим на результаты ЭКО. В этих случаях на эффективность ЭКО влияют многие факторы, включая возраст пациента, качество стимуляции яичников, качество и количество перенесенных эмбрионов, а также внешний вид эндометрия с помощью ультразвука. Отсутствие прегравидарной подготовки было связано со значительно высокими репродуктивными рисками, начиная от бесплодия и заканчивая внутриутробными структурными дефектами и длительными заболеваниями. В этом обзоре мы сосредотачиваемся на репродуктивных рисках, связанных с некоторыми поддержками в периконцепционный период, что является критическим шагом в определении развития и здоровья плода из-за потенциального начала ряда заболеваний у женщин с трубно перитонеальным бесплодием.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие, Экстракорпоральное оплодотворение, прегравидарная подготовка, фолиевая кислота, гомоцистеин.

NAYLAR BEPUSHTLIGI BILAN KASALLANGAN AYOLLARNI YORDAMCHI REPRODUKTIV TEXNOLOGIYALARGA TAYYORGARLIK BOSQICHINI HAMDA HOMILADORLIK KECHISHINI OPTIMALLASHTIRISH

Shodiev B.V., Rasul-Zade Y.G.,

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyo tinstituti, O'zbekiston.

✓ Rezyume

Bachadon naylari bepushtligi ekstrakorporal urug'lantirish (Eku) uchun asosiy ko'rsatmalardan biridir. Naylar bepustligining sababi ham Eku natijasi uchun muhim omil hisoblanadi. Ushbu holatlarda ko'p omillar Eku samaradorligiga ta'sir qiladi, shujumladan bemorning yoshi, tuxumdonlarni stimulyatsiya qilish sifati, o'tkazilgan emb rionlarning sifati va soni hamda ultratovushyordamida endometriy sifati baho berish. Homiladorlikga tayyorgarlik bosqichining yetishmasligi bepustlik dabachadon hamda tuxumdon tarkibiy nuqsonlari va uzoq muddatli kasalliklarga qadar bo'lgan reproductiv xavflarning sezilarli darajada yuqori bo'lishi bilan bog'liq bo'ladi. Ushbu sharhda biz nay bepustligi bo'lgan ayollar bilan bir nechta kasalliklarning kelib chiqishi mumkinligi sababli hom ila rivojlanishi va sog'lig'ini muhim bosqich ibo'lgan ba'zi perikontseptual chorata dbirlar bilan bog'liq reproductiv xatarlarga e'tibor qaratamiz.

Kalit so'zlar: naylar bepustligi, ekstrakorporal urug'lantirish, perikontseptual chora tadbirlar, foliy kislotasi, gomosistein.

OPTIMIZATION OF PREPARATION FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES AND PREGNANCY OUTCOME IN WOMEN WITH TUBOPERITONEAL INFERTILITY

Shodiev B.V., Rasul-Zade Y.G.,

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Uzbekistan.

✓ Resume

Tubal infertility is one of the main indications for in vitro fertilization (IVF). The cause of tubal infertility is also an important factor in IVF outcomes. In these cases, many factors influence IVF success, including the patient's age, the quality of ovarian stimulation, the quality and number of embryos transferred, and the appearance of the endometrial using ultrasound. Lack of preconceptional preparation has been associated with significantly higher reproductive risks, ranging from infertility to intrauterine structural defects and long-term illness. In this review, we focus on the reproductive risks associated with certain periconceptual supports, a critical step in determining fetal development and health due to the potential onset of a number of diseases in women with tubal infertility.

Key words: tubal-peritoneal infertility, in vitro fertilization, preconceptional preparation, folic acid, homocysteine.

Актуальность

Бесплодие - является общей проблемой общественного здравоохранения во всем мире. В эти дни, в мире 9% женщин репродуктивного возраста, включая почти 1,5 миллиона женщин в Соединенных Штатах, бесплодны [1]. Бремя бесплодия чрезмерно выше среди женщин в развивающихся странах; в некоторых регионах Южной и Центральной Азии, к югу от Сахары и в Северной Африке, на Ближнем Востоке и

в Восточной Европе уровень бесплодия может достигать 30% у женщин репродуктивного возраста [2]. Неспособность забеременеть не только создает значительное бремя расходов для пациентов и системы здравоохранения, но и является основным психологическим стрессом для миллионов пар [3]. В некоторых регионах мира, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где наличие биологических детей высоко ценится и ожидается от пар, непроизвольное бесплодие может привести к стигматизации, эконо-

мической депривации, социальной изоляции и потере статуса, общественному стыду и унижению, и в некоторых случаях насилие [4].

Женское бесплодие может объясняться рядом факторов, которые обычно подразделяются на эндокринные, вагинальные, шейные, маточные, трубные и тазово-брюшные, и хотя оценки варьируются, примерно 15-30% случаев все еще остаются необъясненными [5]. Дальнейшее понимание причин бесплодия необходимо для облегчения этой многофакторной нагрузки на общество.

Для того, чтобы заподозрить бесплодие, пациент должен иметь неудачную беременность после 12 или более месяцев регулярного незащищенного полового акта у женщины в возрасте до 35 лет и 6 месяцев без успеха у женщины 35 лет и старше. По оценкам ВОЗ, бесплодием страдают 50-80 миллионов женщин во всем мире и 11,3% замужних женщин, причем только 35% из них обращаются за медицинской помощью [6]. Трубное субплодородство или бесплодие приписывают до 30% этиологии бесплодия [7]. Трубно-перитонеальное бесплодие (ТПБ) одна из наиболее распространенных причин инфертильности у женщин репродуктивного возраста. Трубная болезнь может включать проксимальную, дистальную или целую трубу и варьировать по степени тяжести. Воспалительные заболевания органов малого таза являются наиболее частой причиной заболевания трубок, что составляет более 50% случаев и может поражать фаллопиевы трубы во многих местах [8].

Фертильность, зачатие, имплантация, органогенез плода и плацентация являются критическими стадиями, на которые потенциально может повлиять питание в периконцепционный период. Период до зачатия особенно важен, поскольку он влияет как на фертильность, так и на ранние стадии беременности. Потребление микронутриентов с пищей и статус матери влияют на различные фазы наступления и развития беременности, а также на состояние плода. Прегравидарная подготовка это, профилактических мероприятий, направленных на нивелирование рисков при осуществлении репродуктивной функции молодой пары. Необходимость прегравидарной подготовки будущим родителям обуславливается тем что обоим, так как и молодой муж, и молодая жена в равной мере передает на эмбрион генетический материал и совместно несут ответственность за оптимальное состояние плода.

Глобальное исследование показало, что глобальная распространенность бесплодия практически не изменилась между 1990 и 2010 годами, и, по оценкам, 48,5 миллиона пар во всем мире испытывают трудности с рождением ребенка после 5 лет в 2010 году. Морфологические и функциональные нарушения маточных труб, такие как обструкция, искажение, жесткость и перистальтическое несоответствие, возникающие из-за различных заболеваний, составляют 25-30% всех случаев бесплодия [9]. Точная оценка проходимости маточных труб может служить важным доказательством целенаправленного клинического лечения. Лапароскопия и интубация красителя (колени и краситель) долгое время считались исследованием золотого стандарта для проходимости маточных труб; но в государственном секторе существуют опасения по поводу длительной задержки и затрат, а также рисков, связанных с анестезией и операцией [10]. Более

легкодоступная гистеросальпингография включает рентгеновское облучение и риск реакции гиперчувствительности к йодированному контрастному веществу. По сравнению с этими процедурами трансвагинальная гистеросальпинго-контрастная сонография (ГКС) является неинвазивным, безопасным и экономически эффективным методом, обеспечивающим быструю, легко проводимую и надежную диагностику проходимости маточных труб [11]. До настоящего времени в некоторых исследованиях попытки оценить точность ГКС в диагностике проходимости маточных труб по сравнению с традиционными методами.

Трубный фактор бесплодия (ТФБ) относится к числу наиболее распространенных причин бесплодия, составляя 30% женского бесплодия в мире, и еще более распространен в некоторых общинах [12].

Бактерии поднимаются по поверхности слизистой оболочки от шейки матки до эндометрия и, в конечном итоге, до маточных труб. Этот причинный путь клинически проявляется как воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), которое, в свою очередь, тесно связано с последующим ТФБ. На самом деле, примерно у 15% женщин с ВЗОМТ развивается ИМТ, и количество эпизодов ВЗОМТ, которые испытывает женщина, прямо пропорционально ее риску бесплодия [13]. Тем не менее, большинство женщин с ТФБ не имеют в анамнезе клинически диагностированного острого ВЗОМТ, но скорее развивают бессимптомный или минимально-симптоматический сальпингит в результате инфекции верхних половых путей [14].

Тестирование проходимости маточных труб является неотъемлемой частью оценки женской субфертильности. Трубные аномалии наблюдаются у 30-40% женщин с бесплодием. Лапароскопия (ЛСК) с хромопертубацией считается золотым стандартом диагностической процедуры [15]. Учитывая недостатки ГСГ, такие как облучение, дискомфорт или даже боль в животе, в качестве альтернативы была введена гистеросальпинго-контрастная сонография (ГКС) [16] с использованием контрастного вещества или физиологического раствора. Точность ГКС сравнима с точностью ГСГ и ЛСК [17], являющихся эталонными стандартами для тестирования проходимости труб. Есть признаки того, что точность ГКС может улучшиться при использовании методов трехмерной визуализации [18]. Недавно в ЛСК-контролируемом исследовании было заявлено, что с помощью ГКС можно оценить не только проходимость маточных труб, но и перитубальную адгезию, наблюдая более низкий "показатель разбрызгивания" на фибриальном конце. В большом систематическом обзоре с метаанализом [19] не было обнаружено преимуществ коммерчески доступных контрастных веществ по сравнению с физиологическим раствором, а доплеровская сонография была связана с большей чувствительностью и специфичностью. В большинстве случаев ТФБ обусловлен сальпингитом, воспалением эпителиальных поверхностей маточных труб и последующими спайками таза и брюшины, которые в основном вызваны предшествующими или постоянными инфекциями [20]. Этот причинный путь клинически проявляется как воспалительное заболевание органов малого таза (ВЗОМТ), которое, в свою очередь, тесно связано с последующим ТФБ. На самом деле, примерно у 15% женщин с ВЗОМТ развивается ИМТ, и количество эпизодов

ВЗОМТ, которые испытывает женщина, прямо пропорционально ее риску бесплодия. Тем не менее, большинство женщин с ТФБ не имеют в анамнезе клинически диагностированного острого ВЗОМТ, но скорее развивают бессимптомный или минимально-симптоматический сальпингит в результате инфекции верхних половых путей [21].

Помимо бесплодия, туберкулез половых органов также является важным фактором риска внематочной беременности в развивающихся странах [22]. А также, к сожалению, не дает никакой пользы для устранения повреждения маточных труб после развития болезни [23].

Трубно-перитонеальный фактор займет ведущие место 40-60% всех случаев женского бесплодия [24]. Данный тип считается наиболее сложным видом бесплодия для коррекции у женщин. Инновационными методами лечения трубно-перитонеального бесплодия считаются оперативные вмешательства на придатках и вспомогательные репродуктивные технологии [25]. По данным авторов, эффективность операций при трубно-перитонеальном бесплодии, баллотируется в широких пределах - от 10 до 80%. Часто при поддерживающей терапии в раннем послеоперационном периоде спайки возникают у 51% всех больных, так как снижая результативность операции в 2 раза. По мнению Г.М. Савельевой, послеоперационный рецидивный спаечный процесс является главной проблемой лечения фертильности хирургическим методом [26]. Вопрос, какому методу отдать предпочтение при лечении бесплодия, обусловленного непроходимостью маточных труб, до сих пор дискутируется среди ведущих ученых мира [27]. Современная эндоскопическая хирургия позволила значительно увеличить эффективность восстановления проходимости маточных труб, однако частота наступления беременности остается недостаточно высокой [28].

Фолиевая кислота широко распространена в пищевых продуктах (зеленые листовые овощи, фрукты, печень, хлеб и т.д.). Неадекватное потребление фолиевой кислоты с пищей приводит к снижению биосинтеза ДНК и, следовательно, к делению клеток, что приводит к анемии, лейкопении, тромбоцитопении и т.д. [29]. Уменьшение цикла метилирования приводит к повышению общего гомоцистеина в плазме (tHcy) или гипергомоцистеинемии (ННСУ). ННСУ вовлечен в этиологию нескольких заболеваний, таких как артериальный и / или венозный тромбоз, сосудистая деменция вследствие демиелизации и некоторые невропатии, такие как подострая комбинированная дегенерация спинного мозга и периферических нервов. В метаанализе рандомизированных исследований было продемонстрировано, что ежедневный прием добавок как 0,5-5 мг фолиевой кислоты, так и примерно 0,5 мг витамина B12, как ожидается, снизит концентрацию гомоцистеина в крови примерно на четверть или треть [30].

Более того, как эффективный поглотитель окисляющих свободных радикалов, фолиевая кислота действует как антиоксидант и может защищать биологические компоненты, такие как клеточные мембраны или ДНК, от повреждения свободными радикалами [31]. Добавление фолиевой кислоты до зачатия является целью общественного здравоохранения для предотвращения дефектов нервной трубки плода (ДНТ) [32]. Фолат, по-видимому, важен для качества и со-

зревания ооцитов [33]. Точно так же фолиевая кислота, цинк, активные формы кислорода (АФК) и тиолы влияют на апоптоз, который важен для регуляции атрезии фолликулов [34], дегенерации желтого тела и отхождения эндометрия. Плохой фолатный статус и гипергомоцистеинемия (ННСУ) в основном имеют решающее значение из-за их участия в делении клеток (например, оогониев или гранулезных клеток), продукции воспалительных цитокинов, окислительного стресса (OS), апоптоза и реакций дефектного метилирования [35].

Заключение

Таким образом, данная проблема устраняется, когда репродуктолог осознает важность прекоцепционного консультирования, выбор тактики ведения супружеских пар исходя из состояния репродуктивного здоровья, эффективные подходы к оценке гинекологического статуса и пути решения проблем с состоянием здоровья при подготовке к беременности.

Ожидаемый образовательный результат нашей работы включает в себе усвоение современных методов диагностики нарушений гинекологического здоровья, мультидисциплинарного подхода к ведению супружеских пар, планирующих беременность, и выбора персонализированной тактики ведения с учетом клинических рекомендаций. Мы решили, что анализ опубликованных серий необходим для оценки согласованности опубликованных результатов и предоставления пациентам возможности получить более точную информацию об их прогнозе ЭКО в присутствии бесплодия трубно-перитонеального генеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506-12.
2. Inhorn M, P.P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies, and global movement in the 21st century. *Human Reproductive Update.* 2015;21(4):411-26.
3. Cousineau TMD, Alice D. Psychological impact of infertility. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;21(2):293-308.
4. Daar AS, Merali Z. Infertility and social suffering: the case of ART in developing countries. *Current practices and controversies in assisted reproduction.* 2002:15-21.
5. Quaas A, Dokras A. Diagnosis and Treatment of Unexplained Infertility. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(2):69-76.
6. Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. Handbook of infertility, 2nd ed, 2007, Boston, Informa Healthcare, 1-259.
7. Schlegel PN, Fauser BC, Carrel DT, Racowsky C. Biennial review of infertility, 2013, London, Springer, 1-264.
8. G.M. Honor?, A.E. Holden, R S Schenken Pathophysiology and management of proximal tubal blockage //Review// *FertilSteril* 1999 May; 71(5):785-95. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00014-x.
9. Shalev J, Krissi H, Blankstein J, Meizner I, Ben-Rafael Z, Dicker D. Modified hysterosalpingography during infertility work-up: use of contrast medium and saline to investigate mechanical factors. *FertilSteril* 2000; 74: 372-75. doi: 10.1016/S0015-0282(00)00632-4
10. Jansen FW, Kapiteyn K, Trimbos-Kemper T, Hermans J, Trimbos JB. Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 595-600. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11539.x
11. Panchal S, Nagori C. Imaging techniques for assessment of tubal status. *J Hum Reprod Sci* 2014; 7: 2-12. doi: 10.4103/0974-1208.130797
12. US Department of Health and Human Services 2004 Assisted Reproductive Technology Success Rates: National summary and Fertility Clinic Reports. 2006

13. Westrom L. Effect of pelvic inflammatory disease on fertility. *Venereology: official publication of the National Venereology Council of Australia*. 1995;8(4):219-22.
14. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):37-43.
15. Shodiev B.V. Ikhtiyarova G.A., Kurbanova Z.Sh., Rozikova D.K., Diagnostics and preparation of women with low ovarian reserve of ovaries for assisted reproductive technologies // *F: New day in medicine* №2 (30) 2020
16. F. Mitri, A. D. Andronikou, and S. Perpinial, "A clinical comparison of sonographic hydropertubation and hysterosalpingography," *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol. 48, pp. 1031-1036, 1991.
17. D. E. Luciano, C. Exacoustos, and A. A. Luciano, "Contrast ultrasonography for tubal patency," *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, vol. 21, no. 6, pp. 994-998, 2014.
18. Y. Wang and L. Qian, "Tree- or four-dimensional hysterosalpingo contrast sonography for diagnosing tubal patency in infertile females: a systematic review with meta-analysis," *British Journal of Radiology*, vol. 89, Article ID 20151013, 2016.
19. S. Maheux-Lacroix, A. Boutin, L. Moore et al., "Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: A systematic review with meta-analysis," *Human Reproduction*, vol. 29, no. 5, pp. 953-963, 2014.
20. Khanum S, Ahmed J, Rahim M, Sultana N, Begum R. Evidence Based Diagnostic Approach to Tubal Factor Infertility. *BIRDEM Med J*. 2014;4(1):33-7.
21. Wiesenfeld HC, Cates W., Jr. Sexually Transmitted Diseases and Infertility. In: Holmes KKSP, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH, editors. *Sexually Transmitted Diseases*. Vol. 4. McGraw Hill; 2008. pp. 1511-29.
22. Sharma JB, Naha M, Kumar S, Roy KK, Singh N, Arora R. Genital tuberculosis: an important cause of ectopic pregnancy in India. *Indian J Tuberc*. Oct. 2014;61(4):312-7.
23. Sharma JB, Sneha J, Singh JB, Kumar S, Roy KK, Singh N, Dharmendra S, Vanamail P. Comparative Study of Laparoscopic Abdominopelvic and Fallopian Tube Findings Before and After Antitubercular Therapy in Female Genital Tuberculosis With Infertility. *J Min Inv Gyn*. 2016;23(2):215-22.
24. Kulakov V.I Sterile marriage. Current approaches to diagnosis and treatment [Besplodnyibrak. Sovremennyyepodkhody k diagnostikeilecheniyu]. Moscow. 2005; 616 s.
25. Momot A.P., Molchanova I.V., Semenova N.A., Tomilina O.P., Elykomov V.A., Borisova O.G. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennayafarmakoeconomikaifarmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2013; 6 (3): 27-30.
26. Savel'eva G.M., Fedorova I.V. Laparoscopy in Gynecology [Laparoskopiya v ginekologii]. Moscow. 2000.
27. Kulakov V.I. in vitro fertilization and new directions in the treatment of male and female infertility (theoretical and practical approaches) [Ekstrakorporal'noeoplodotvoreniei ego novyenapravleniya v lecheniizhenskogoimuzhskogobesplodiya (teoreticheskiei prakticheskiepodkhody)]. Moscow. 2000; 16-19.
28. Strugaskiy V.M., Arslanyan K.N., Grichikhina N.F. Early restorative physiotherapy after surgical laparoscopy in gynecology: Answers for practitioners. *Akush and Gynecol* 1995; 5: 46-49.
29. FAO/WHO Report Folate and folic acid, Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition 2004 2nd edn. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations (pg. 289-302)
30. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: metaanalysis of randomised trials, *BMJ*, 1998, vol. 316 (pg. 894-898)
31. Shodiev B.V., Ikhtiyarova G.A., E. Ozkaya. Micronutrient diet as a basic prevention of pathology in women with habitual miscarriages. // *Journal of Theoretical and Clinical Medicine C*. 91-93 // October 2019 No. 5.2019
32. Pitkin R.M. Folate and neural tube defects, *Am J Clin Nutr*, 2007, vol. 85 (pg. 285S-288S)
33. Shodiev BV, Ashurova NG, Kilicheva VA, Microelementosis as a causal factor in the structure of reproductive losses // P.288-290 // XI International Congress on Reproductive Medicine. Materials. Moscow // 17-20.01. 2017
34. Hussein MR. Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms, *Hum Reprod Update*, 2005, vol. 11 (pg. 162-178)
35. Ashurova N.G., Shodiev B.V., Kilicheva V.A. The role of trace elements in the development of reproductive losses // *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2016.Vol. 5.No. 4 (15). S. 7-10.

Поступила 09.09.2020