

<https://doi.org/10.34883/Pl.2024.14.5.008>
УДК [616.697+618.177]-07-089.888.11



Жуковская С.В.¹ ✉, Жуковская С.В. (ст.)²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Центр репродуктивной медицины, Минск, Беларусь

Идиопатическое бесплодие: современные подходы к диагностике (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 15.10.2024

Принята: 28.10.2024

Контакты: lana_zhukovskaya@yahoo.co.uk

Резюме

В статье представлен обзор современной научной литературы, посвященной проблеме изучения идиопатического бесплодия, и практических руководств под авторством ведущих мировых сообществ в сфере репродуктивной медицины: рекомендации CFAS (Канадское общество фертильности и андрологии), ASRM (Американское общество репродуктивной медицины), ESHRE (Европейское общество репродукции человека и эмбриологии). Описаны такие ключевые аспекты, как оценка функции яичников, оптимальные методы диагностики проходимости маточных труб, изучение состояния эндометрия с учетом его рецептивности, диагностика мужского фактора бесплодия и др. Рассмотрено потенциальное влияние на фертильность таких факторов, как микробиота влагалища, описана корреляция концентрации витаминов D и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: идиопатическое бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, фертильность, экстракорпоральное оплодотворение

Svetlana V. Zhukovskaya¹ ✉, Svetlana V. Zhukovskaya (Sr.)²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Centre of Reproductive Medicine, Minsk, Belarus

Unexplained Infertility: Up-to-Date Diagnostic Approach (Literary Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Author's contribution: all authors made significant contributions to the article.

Submitted: 15.10.2024

Accepted: 28.10.2024

Contacts: lana_zhukovskaya@yahoo.co.uk

Abstract

This article provides a comprehensive review of the latest scientific literature on idiopathic infertility and practical guidance from leading global reproductive medicine societies. The recommendations of the CFAS (Canadian Society of Fertility and Andrology), ASRM

(American Society of Reproductive Medicine) and ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) are studied and analyzed. Therefore, the article provides a comprehensive overview of key aspects such as the assessment of ovarian function, optimal methods of diagnosing fallopian tube patency, the study of endometrium condition with regard to its receptivity, and the diagnosis of male factor infertility. It also considers the influence of vaginal microbiota on fertility and the correlation of vitamin D concentration with outcomes of assisted reproductive technology procedures.

Keywords: unexplained infertility, assisted reproductive technologies, fertility, in vitro fertilization

■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность рассматриваемой проблемы объясняется тем, что, согласно данным современной статистики, распространенность так называемого необъяснимого бесплодия (бесплодия неуточненной этиологии, идиопатического бесплодия) достигает 30% в структуре всех случаев infertility. Данный диагноз представляет собой диагноз исключения и может быть установлен лишь в том случае, когда при проведении достаточного объема диагностических процедур не выявлено органических либо функциональных нарушений, приводящих к снижению фертильности как у женщины, так и у мужчины. Однако, несмотря на стремительное развитие репродуктивной медицины на протяжении последних десятилетий, все еще существуют значительные различия в подходах к объему диагностических вмешательств, в связи с чем отсутствуют единые диагностические критерии для установления диагноза «идиопатическое бесплодие».

Первые работы, целью которых являлась систематизация знаний в этой области, принадлежат авторству ESHRE Capri Workshop Group (2004) – группе экспертов Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, однако за двадцать лет накоплены новые знания и опыт, что объясняет целесообразность пересмотра подходов. Международная группа экспертов ICMART (Международный комитет мониторинга за вспомогательными репродуктивными технологиями) предлагает следующее определение термина «идиопатическое бесплодие» – это бесплодие у пары, в которой у женщины отмечается нормальная функция яичников, нормальная анатомия маточных труб, матки, шейки матки и органов малого таза, у мужчины – нормальная функция яичек, не изменена анатомия мочеполовой системы, отсутствует эректильная и/или эякуляторная дисфункция, а также имеется адекватная частота половых актов [1]. Подобное определение дается и в работе Ventimiglia et al. (2021) [2]. Существуют определенные разногласия во взгляде на диагноз «идиопатическое мужское бесплодие»: так, например, по мнению Schubert et al. (2022), таковым следует считать наличие патологических изменений в сперме при отсутствии установленного этиопатогенетического фактора этих изменений, что противоречит определению ICMART [3].

Следует отметить, что такие формулировки, как «адекватная частота половых актов» или «регулярная половая жизнь», представляют собой дискуссионный вопрос, т. к. отсутствуют единые взгляды на то, какую кратность считать достаточной. По данным Gaskins et al. (2018), частота половых актов в паре существенно варьирует

и зависит от ряда факторов, среди которых возраст, уровень образования, этническая принадлежность, профессиональный статус, психическое и физическое здоровье [4]. В связи с высокой вариабельностью и существованием так называемой партнерской нормы крайне сложно сформулировать и обосновать определенные рамки «нормальной» частоты половых актов. Тем не менее в литературе можно встретить рекомендации о целесообразности половых актов с периодичностью не менее 1 раза в 2–3 дня в течение перiovуляторного периода, что подтверждается исследованиями Agarwal et al. (2016) [5].

Высокая распространенность идиопатического бесплодия в общей структуре нарушений фертильности обуславливает необходимость тщательного и глубокого изучения данной проблемы, что положило начало разработке как диагностических критериев, так и терапевтических стратегий. Это представляет собой высокую научную и практическую ценность в связи с тем, что при отсутствии четко прописанных руководств и алгоритмов, основанных на принципах доказательной медицины, возрастает вероятность эмпирического использования методов с сомнительной эффективностью, что может оказать неблагоприятное влияние на исход.

В статье представлен обзор современной научной литературы, посвященной проблеме изучения идиопатического бесплодия, и практических руководств под авторством ведущих мировых сообществ в сфере репродуктивной медицины: рекомендации CFAS (Канадское общество фертильности и андрологии), ASRM (Американское общество репродуктивной медицины), ESHRE (Европейское общество репродукции человека и эмбриологии).

Обследование пар с идиопатическим бесплодием

Обследование пар с идиопатическим бесплодием представляет собой одну из важнейших проблем в современной репродуктивной медицине, так как при отсутствии четко установленной причины при проведении стандартного обследования, регламентированного национальными клиническими протоколами и руководствами, спектр диагностических вмешательств может существенно расширяться, что, с одной стороны, дает некоторый шанс на выявление причины инфертильности, однако, с другой стороны, может приводить к избыточным временным и материальным затратам, откладывая какие-либо активные действия, направленные на преодоление бесплодия.

Оценка функции яичников

Одной из первоочередных задач, безусловно, является оценка функции яичников и овариального резерва. В современных реалиях «золотым стандартом» определения наличия овуляции является ультразвуковой мониторинг, однако могут использоваться и такие методы, как определение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в моче и определение концентрации прогестерона в середине лютеиновой фазы, при этом определение ЛГ и прогестерона обладает достаточной диагностической ценностью только у женщин с регулярным менструальным циклом. Отдельно следует отметить, что в современной литературе рекомендуется считать регулярным менструальный цикл, длительность которого составляет 24–38 дней, а не 21–35 дней, как было принято ранее [6]. Такие «исторические» методы, как определение базальной температуры с построением графика, определение растяжимости цервикальной

слизи и другие, неспособны обеспечить достаточно высокий уровень чувствительности и специфичности, в связи с чем в рамках определения фертильности женщинам с бесплодием рекомендованы быть не могут [7].

Множество дискуссий возникает касательно целесообразности определения концентрации прогестерона в сыворотке крови с целью оценки «состоятельности» лютеиновой фазы. Наиболее современные рекомендации научных обществ, таких как ASRM и ESHRE, говорят о том, что рутинное однократное определение уровня прогестерона не рекомендуется для оценки лютеиновой фазы, так как не представляет собой диагностической ценности [8]. Позиция Американского общества репродуктивной медицины (2021) следующая: учитывая тот факт, что уровень прогестерона может флюктуировать с амплитудой вплоть до 8 раз в интервале 90 минут, предлагается либо ежедневное определение прогестерона в лютеиновую фазу, либо 3 последовательных измерения подряд на протяжении 3 дней. Более того, ASRM (2021) предлагает считать недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) «клиническим диагнозом», основанием для которого является длительность лютеиновой фазы до 10 дней включительно; при этом сделан отдельный акцент на том, что ни один из существующих методов лечения на данный момент не имеет высокой доказательности для лечения НЛФ, так как эмпирическое назначение препаратов прогестерона (как микронизированного, так и дидрогестерона) не обладает доказанным позитивным влиянием на частоту наступления беременности в естественных циклах [7].

В то же время результаты исследований, проведенных Gaggiotti-Marre et al. (2020), Hansen et al. (2018), свидетельствуют о том, что при переносе криоконсервированных эмбрионов в полость матки в естественном (нестимулированном) цикле, а также при проведении внутриматочной инсеминации на фоне овариальной стимуляции уровень прогестерона в лютеиновую фазу демонстрирует корреляцию с частотой наступления беременности [9, 10].

Оценка овариального резерва является неотъемлемой частью исследования при диагностике инфертильных пар. В то же время многие исследователи задаются вопросом: стоит ли рекомендовать определение концентрации антимюллера гормона (АМГ) рутинно, то есть всем женщинам, обратившимся для обследования по поводу бесплодия? Интерес представляет также интерпретация полученных результатов и дальнейшая стратегия, как и целесообразность дополнительных методов исследования.

Прежде всего термин «овариальный резерв» в наиболее современных публикациях предлагается конкретизировать и использовать понятие «функциональный овариальный резерв», так как сывороточный уровень АМГ позволяет оценить именно пул растущих фолликулов, потенциально способных к овуляции, в то время как оценить пул «спящих» примордиальных фолликулов не представляется возможным на данный момент [11].

Интересно, что в рекомендациях ESHRE (2023) не рекомендуется рутинное проведение оценки овариального резерва всем женщинам, обратившимся по поводу бесплодия, если у них отмечаются регулярные менструальные циклы [8]. В то же время очевидно, что оценка овариального резерва необходима для выбора оптимальной стратегии преодоления бесплодия: выжидательная тактика, внутриматочная инсеминация (ВМИ) на фоне овариальной стимуляции либо экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Существуют разногласия в интерпретации полученных

результатов: так, крупное исследование Tieggs et al. (2020), включившее в себя более 3000 женщин в возрасте до 35 лет, которым проводилась ВМИ как в естественных, так и в стимулированных циклах, продемонстрировало, что статистически достоверной разницы в частоте живорождения (live birth rate) между группой женщин с уровнем АМГ менее 1 нг/мл и группой женщин с уровнем АМГ более 1 нг/мл выявлено не было [12]. Практически одновременно опубликованы результаты исследования Vagios et al. (2021), которое включило в себя более 1860 случаев проведения ВМИ на фоне овариальной стимуляции с использованием гонадотропинов. Отмечено, что при концентрации АМГ менее 0,7 нг/мл вероятность наступления клинической беременности по совокупности результатов шести последовательных циклов ВМИ была статистически значимо ниже, чем у женщин с более высокими показателями функционального овариального резерва [13]. Очевидно, что «овариальный ответ» на стимуляцию напрямую определяется функциональным овариальным резервом и является одним из важнейших факторов, детерминирующих кумулятивную вероятность живорождений в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В связи с этим определение функционального овариального резерва позволит своевременно выбрать оптимальную стратегию преодоления бесплодия.

Имеет ли прогностическую ценность определение ингибина В? В когортном исследовании Steiner et al. (2017), включившем в себя 750 женщин, проведен анализ связи концентрации ингибина В в сыворотке крови и вероятности наступления спонтанной беременности – существенной корреляции не выявлено [14]. В целом определение ингибина В на данный момент представляет скорее научно-исследовательский интерес, нежели практический, в связи с чем не может быть рекомендовано для рутинного применения при обследовании женщин, обратившихся по поводу бесплодия. Такой позиции придерживается и ASRM (2021), утверждая, что для оценки овариального резерва следует использовать определение антимюллера гормона, подсчет количества антральных фолликулов, а также измерение базального уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола на 2–4-й день менструального цикла, в то время как определение ингибина В и проведение теста с кломифена цитратом не рекомендуется использовать в диагностике в связи с недостаточной прогностической ценностью [7].

Определение проходимости маточных труб

На данный момент доступно несколько способов определения проходимости маточных труб: соногистеросальпингография (соно-ГСГ), классическая гистеросальпингография с использованием рентгеновских лучей (ГСГ), а также лапароскопия в сочетании с гидрохромотубацией. В практическом здравоохранении можно встретиться с дискуссиями касательно эффективности и предпочтительности какого-либо из данных методов. Безусловно, следует опираться на принципы доказательной медицины и мотивировать выбор того или иного метода не исходя из личных предпочтений, а основываясь на накопленных научных данных.

Практическую ценность представляет крупный систематический обзор и метаанализ, проведенный Alcázar et al. (2020) с целью сравнения чувствительности и специфичности соно-ГСГ и лапароскопической гидрохромотубации в качестве референтного стандарта. В обзор включено 21 исследование (1977 пациентов). Стандартная 2D (двухмерная) соно-ГСГ продемонстрировала чувствительность 0,86 (95%

ДИ 0,80–0,91) и специфичность 0,94 (95% ДИ 0,90–0,96); применение 3D/4D (трехмерной/четырёхмерной) соно-ГСГ продемонстрировало чувствительность 0,95 (95% ДИ 0,89–0,94) и специфичность 0,89 (95% ДИ 0,82–0,94), при этом площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,96 и 0,97 соответственно, что показало высокую ценность и надежность соно-ГСГ в определении проходимости маточных труб [15]. В более раннем систематическом обзоре и метаанализе под авторством Wang and Qian (2016), включившем в себя 23 исследования и 1553 пациента, были получены сходные результаты: чувствительность 3D- и 4D-соно-ГСГ достигала 0,92 (95% ДИ 0,90–0,94), а специфичность – 0,92 (95% ДИ 0,89–0,93), в то время как площадь под ROC-кривой составила 0,97 [16]. Таким образом, очевидно, что ультразвуковая гистеросальпингография сопоставима с ранее применяемым «золотым стандартом» диагностики проходимости маточных труб и позволяет избежать осложнений, ассоциированных как с проведением хирургического вмешательства, так и с использованием анестезиологического пособия.

До того, как соно-ГСГ приобрела широкое распространение, наиболее часто применяемым методом определения проходимости маточных труб была рентгенологическая гистеросальпингография. Однако следует помнить, что данный метод характеризуется рядом недостатков в сравнении с соно-ГСГ, среди которых более выраженная болезненность, лучевая нагрузка, необходимость использовать рентгеноконтрастное вещество. Так, по данным систематического обзора и метаанализа, выполненного Roest et al. (2020) и включившего в себя 3289 случаев проведения рентген-ГСГ, вероятность осложнений при использовании масляного рентген-контраста достигала 5,1%, а при использовании препаратов на водной основе – 1,8%. Также при использовании масляного рентген-контраста в 4,8% случаев наблюдалась интравазация (проникновение препарата в сосудистое русло), что является потенциально летальным осложнением [17].

Позиция ведущих сообществ в сфере репродуктивной медицины, таких как ASRM и ESHRE, совпадает касательно целесообразности проведения лапароскопического хирургического вмешательства с целью определения проходимости маточных труб: отмечено, что лапароскопия не может быть рекомендована рутинно с данной целью и рекомендуется к применению лишь в том случае, когда имеются иные показания для хирургического вмешательства и проверка проходимости маточных труб может быть выполнена дополнительно [7, 8].

Определение маточного фактора бесплодия

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, особенно при возможности проведения трехмерного (3D) УЗИ с реконструкцией полости матки, в первую очередь рекомендуется с целью оценки анатомических и функциональных особенностей матки у женщин с идиопатическим бесплодием. Согласно данным исследования Ludwin et al. (2013), 3D-УЗИ продемонстрировало более высокую точность выявления аномалий матки в сравнении со стандартным 2D-УЗИ (97,1% против 51,4%) [18]. В более раннем исследовании Caliskan et al. (2010) отмечено, что чувствительность и специфичность 3D-УЗИ были существенно выше в сравнении с 2D-УЗИ, причем установлены некоторые различия в зависимости от времени проведения исследования. Так, в фолликулярную фазу менструального цикла чувствительность и специфичность 3D-УЗИ составили 94,7% и 75% соответственно, в то время как для

2D-УЗИ эти показатели составили 30,2% и 78,1%. В лютеиновую фазу чувствительность трехмерного УЗИ достигла 100%, а специфичность – 93,7%; для рутинного 2D-УЗИ чувствительность составила 42,1%, а специфичность – 81,2% [19].

Следует отметить, что удовлетворительные результаты рутинного двухмерного УЗИ не могут абсолютно достоверно исключить наличие внутриматочной патологии, что продемонстрировали результаты исследования, проведенного Yang et al. (2019): выборку составили 1726 женщин с бесплодием, у которых по результатам 2D-УЗИ не было выявлено аномалий полости матки. При проведении «офисной» гистероскопии у 15,1% пациентов выявлено наличие патологий в полости матки, из них в 6% случаев – полип эндометрия; 5,7% – синехии в полости матки; 1,5% – истмический узел; 0,5% – однорогая матка; 0,5% – эндометрит; 0,2% – миома матки; 0,1% – наличие перегородки в полости матки [20]. Означает ли это, что необходимо рутинно проводить гистероскопию всем женщинам с идиопатическим бесплодием? Безусловно, если речь идет о классической гистероскопии, требующей расширения цервикального канала, то такой метод не может быть рекомендован в качестве обязательного диагностического этапа в связи с вероятностью осложнений. Так, крупное исследование под авторством Kamath et al. (2019), опубликованное в базе данных Cochrane, установило, что рутинное проведение гистероскопии не оказывало положительного влияния на репродуктивный исход у женщин с бесплодием, в связи с чем обязательное проведение гистероскопии не может быть рекомендовано [21].

Следует дифференцированно подходить к проведению гистероскопии у женщин с бесплодием и тщательно оценивать анамнез (наличие аномальных маточных кровотечений, наличие ранее проведенных гистероскопических исследований с выявлением какой-либо маточной патологии). Также следует отдавать предпочтение с диагностической целью менее инвазивной «офисной» гистероскопии либо с учетом высокой диагностической ценности в качестве приоритетного метода выбирать соно-ГСГ, что позволяет с меньшим риском осложнений оценить состояние полости матки и определить наличие необходимости выполнения более инвазивных процедур.

Биопсия эндометрия

Одной из наиболее дискуссионных диагностических процедур на данный момент является биопсия эндометрия с целью оценки его потенциала к имплантации: ведутся дискуссии как касательно вклада хронического эндометрита в этиопатогенез бесплодия, так и относительно необходимости исследования микробиома эндометрия и его профиля гормональной рецептивности. В целом вопрос оценки состояния эндометрия как при обследовании по поводу бесплодия, так и для определения прогноза проведения программ ВРТ стоит на данный момент довольно остро.

Так, по данным Cimadomo et al. (2021), более чем в половине случаев привычных неудач имплантации в программах ЭКО репродуктологи считали необходимым рассмотреть вклад так называемого окна имплантации путем проведения биопсии эндометрия с целью определения соответствия функционального слоя эндометрия фазе менструального цикла [22]. Однако важно понимать, что механизмы, опосредующие рецептивность эндометрия и его потенциал к имплантации, являются комплексными и не полностью изученными на данный момент: в эндометрии может происходить значительное количество процессов на различных уровнях, оказывающих влияние

на рецептивность, и на данном этапе развития репродуктивной медицины отсутствует какой-либо «уникальный» тест, который позволит получить достаточно полное представление о функциональности эндометрия.

В рандомизированном контролируемом исследовании Coutifaris et al. (2019) было проведено гистологическое исследование материала, полученного путем биопсии эндометрия в середине лютеиновой фазы в двух группах: основную группу составили 287 женщин с бесплодием, группу контроля – 332 фертильные женщины. Интересно, что по данным гистологического исследования «несоответствие эндометрия фазе менструального цикла» отмечалось с одинаковой частотой в обеих группах, а параметры ROC-кривой свидетельствовали о невозможности использовать биопсию эндометрия в качестве предиктора фертильности, так как AUC (площадь под кривой) не превышала 0,5 [23].

Одним из наиболее широко обсуждаемых тестов сейчас является ERA (endometrial receptivity array – метод анализа экспрессии генов), который представляет собой индивидуальный ДНК-микрочип, состоящий из 238 генов, характеризующихся различной экспрессией на разных стадиях менструального цикла. Проведение данного теста направлено на оценку восприимчивости либо невосприимчивости эндометрия в циклах BPT и, как следствие, на определение оптимального времени переноса эмбрионов, что основано на определении «окна имплантации» (WOI, window of implantation). В зависимости от полученных результатов эндометрий можно условно разделить на пререцептивный, рецептивный и пострецептивный, что может представлять собой практическую ценность для определения целесообразности переноса эмбрионов на определенный день цикла, однако следует учитывать тот факт, что нарушение имплантации может происходить как в результате «смещения окна имплантации», так и вследствие ряда иных факторов, в связи с чем тест ERA следует рассматривать лишь как потенциальную альтернативу, но не как абсолютное решение проблемы привычных неудач имплантации [24].

Метаанализ, проведенный Liu et al. (2022) и включивший в себя 11 исследований, продемонстрировал, что частота «смещения окна имплантации» у пациентов с «плохим прогнозом» либо с привычными неудачами имплантации составила 34% (95% ДИ 24–43%), при этом частота наступления беременности и частота рождения живого ребенка оказались сопоставимыми у женщин с применением индивидуализированного переноса эмбрионов по результатам теста ERA и у женщин, которым перенос эмбрионов производился в рутинно применяемые сроки (40,7% против 49,6%; ОШ 0,94; 95% ДИ 0,7–1,26) [25]. В многоцентровом когортном исследовании Cozzolino et al. (2022) получены неожиданные результаты: частота живорождений оказалась выше у пациентов с рутинным переносом эмбрионов в сравнении с персонализированным переносом эмбрионов по результатам теста ERA [24].

По результатам исследования Bergin et al. (2021), достоверного улучшения клинических исходов при проведении «персонализированного», т. е. основанного на индивидуальной оценке «окна имплантации», переноса эмбрионов в полость матки в сравнении с рутинным переносом эмбрионов на стадии бластоцисты не выявлено [26].

В пятилетнем многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании Simón et al. (2020) установлено, что проведение тестирования рецептивности эндометрия с последующим принятием решения об индивидуальных сроках переноса эмбрионов не оказало существенного влияния на эффективность программ

ЭКО в сравнении с рутинным переносом эмбрионов в стандартные сроки, при этом полученные данные были применимы как в случае переноса свежих эмбрионов, так и в случае переноса криоконсервированных эмбрионов [27].

Так, можно резюмировать, что на данный момент не существует достаточной доказательной базы в пользу рутинного применения тестов для оценки рецептивности эндометрия в программах ВРТ, что требует проведения дополнительных исследований, направленных на изучение ценности диагностических методик для выявления дефектов рецептивности эндометрия, особенно у женщин с привычными неудачами имплантации [28].

Цервикальный и вагинальный факторы

Посткоитальный тест является привычным и широко распространенным диагностическим методом, включенным в перечень обследования пары, обратившейся по поводу бесплодия. Тем не менее в последнее время накоплен достаточный массив научных данных, свидетельствующих о том, что проведение данного теста не обладает клинической значимостью в случае идиопатического бесплодия. Так, по результатам исследований установлено, что посткоитальный тест обладает слабой дискриминационной способностью, а кумулятивная частота наступления беременности при положительном либо отрицательном тесте сопоставима, в связи с чем клиническое руководство ESHRE не рекомендует рутинное проведение данного исследования бесплодным парам [8].

Научный и практический интерес вызывает роль влагалищной микробиоты в генезе идиопатического бесплодия, однако следует отметить, что сравнение и унификация результатов исследований, направленных на изучение роли микробиоты влагалища в фертильности, затруднено в связи с разнообразием методов определения микробного пейзажа (микроскопия влажных нативных препаратов, модифицированные критерии Шпигеля, оценка по шкале Nugent, qPCR-анализ при бактериальном вагинозе и др.). Кроме того, в ряде исследований забор биологического материала из влагалища осуществлялся в различные временные точки: до и во время стимуляции яичников, при извлечении ооцитов или при переносе эмбрионов, что, безусловно, могло оказать существенное влияние на полученные результаты [8].

Интересные данные получены на малой выборке ($n=22$) в исследовании Patel et al. (2022), где установлено, что в группе женщин с идиопатическим бесплодием в отделяемом из влагалища преобладали бактерии Firmicutes в сравнении с контрольной группой (69,7% против 53%), Fusobacteria (18% против 0,14%) и Bacteroidetes (4,1% против 0,92%), при этом некоторые штаммы лактобактерий (*L. jensenii* и *L. Vaginalis*) обнаруживались лишь в группе женщин с идиопатическим бесплодием [29].

В исследовании по типу «случай – контроль», проведенном Sezer et al. (2022) и включившем в себя суммарно 56 женщин (26 с идиопатическим бесплодием и 26 фертильных), отмечено, что в образцах из влагалища нарушение пропорций содержания лактобацилл отмечалось существенно чаще у женщин с идиопатическим бесплодием в сравнении с контрольной группой (76,9% против 26,9%), в то время как темп роста колоний *Mycoplasma hominis* и иных патогенных микроорганизмов также был значительно выше в исследуемой группе (34,6% против 7,7%) [30].

В проспективном когортном исследовании Amato et al. (2020), включившем в себя 25 пар с идиопатическим бесплодием, изучали наличие взаимосвязи

между микробиотой влагалища и исходами процедур внутриматочной инсеминации: для женщин, у которых в результате данной манипуляции наступила беременность, была характерна более выраженная концентрация *Lactibacillus* spp. в сравнении с женщинами, у которых беременность не наступила, при этом у беременных отмечался статистически значимо более низкий индекс Шеннона (индекс биологического разнообразия для анализа микробиоты человека) в сравнении с теми, у кого беременность не наступила [31].

По мнению экспертов ESHRE, изучение микробиоты влагалища у женщин с идиопатическим бесплодием на данном этапе может иметь исключительно научную ценность в связи с недостаточной доказательной базой, разрозненностью исследований, погрешностями в их дизайне и малыми выборками. Тем не менее, следует отметить, что эта сфера является перспективной и ее изучение может способствовать более глубокому пониманию патологических процессов, влияющих на фертильность [8].

Оценка мужской фертильности

Интересные данные приведены в публикации Lotti et al. (2021), согласно которой средний объем яичек обладает положительной корреляцией с концентрацией сперматозоидов ($r=0,315$, $p<0,001$) и общим количеством сперматозоидов ($r=0,219$, $p=0,001$). Отмечено также снижение показателей жизнеспособности сперматозоидов в сравнении с контрольной группой у пациентов с изменением экстроструктуры яичек, то есть при появлении участков гетерогенности при проведении ультразвуковой диагностики. Также выявлена положительная корреляция показателей пиковой скорости кровотока в яичковой артерии и нормальной морфологии сперматозоидов ($r=0,226$, $p=0,017$), при этом средний размер головки придатка яичка также обладает положительной корреляцией с процентом морфологически нормальных сперматозоидов ($r=0,385$, $p<0,0001$). Дополнительно отмечено, что у пациентов с показателем MAR-теста $\geq 1\%$ достоверно чаще наблюдается неоднородность экстроструктуры придатка яичка [32].

Несмотря на приведенные выше результаты, позиция экспертов ESHRE в настоящее время такова, что при получении нормальных результатов рутинной спермограммы и физикального обследования нецелесообразно проведение дополнительных ультразвуковых исследований, в частности цветного доплеровского ультразвукового исследования мошонки [8]. В то же время при обнаружении каких-либо отклонений в ходе проведения физикального осмотра и/или при выявлении отклонений в спермограмме цветное доплеровское ультразвуковое исследование мошонки позволяет провести дополнительное обследование и более достоверно выявить причину субфертильности либо мужского бесплодия.

Ценность дополнительных методов исследования определяется прежде всего результатами рутинной спермограммы и физикального осмотра. При этом важно понимать, что отсутствие отклонений в спермограмме не является гарантией объективно высокого качества сперматозоидов. Так, в крупном исследовании «случай – контроль» под авторством Bozhedomov et al. (2015), включившем в себя 1060 пар с идиопатическим бесплодием (важно отметить, что у всех мужчин отмечалась нормозооспермия) и 107 фертильных пар, установлено, что в группе мужчин с бесплодием антиспермальные антитела обнаруживались существенно

чаще: MAR $\geq 50\%$ в 15,6% против 1,9% случаев в контрольной группе, при этом средний титр антиспермальных антител также был достоверно выше. У мужчин с наличием антиспермальных антител наблюдалось снижение выраженности акросомальной реакции, более высокие показатели ДНК-фрагментации и оксидативного стресса [33].

В когортном исследовании Barbonetti et al. (2020), включавшем 84 пары, в которых у мужчин отмечался положительный MAR-тест, проанализировали частоту спонтанного наступления беременности и наступления беременности в результате проведения внутриматочной инсеминации. При этом обнаружили, что при результате MAR-теста в 100% частота рождения составляла всего 4,5% при спонтанно наступившей беременности, 36,8% – после проведения инсеминации и 46,7% – после применения процедуры ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов. Среди пар, где результат MAR-теста у мужчин составлял 50–90%, данные показатели составили 30%, 26,9% и 83,3% соответственно. Результаты множественной логистической регрессии подтвердили возможность использования показателей MAR-теста в качестве независимого предиктора частоты живорождения (live birth rate) [34].

В то же время клиническое руководство ESHRE заявляет об отсутствии достаточной доказательной базы для того, чтобы рекомендовать рутинное выполнение обследования на наличие антиспермальных антител пациентам с идиопатическим бесплодием, ссылаясь на разнородность и неудовлетворительный дизайн исследований, на отсутствие достаточно валидных систематических обзоров и метаанализов [8]. Более того, согласно позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2021 г., результаты исследований существенно разнятся в определении пороговых уровней показателей MAR-теста, отсутствуют общепринятые критерии оценки [35].

Говоря об изучении фрагментации ДНК сперматозоидов, важно подчеркнуть, что методы определения фрагментации ДНК сперматозоидов (SDF) нельзя использовать как взаимозаменяемые, как это нередко можно наблюдать в литературе при проведении сравнительного анализа. Согласно данным ВОЗ (2021), каждый тест, направленный на определение фрагментации ДНК сперматозоидов, используемый в настоящее время в клинической практике, основан на конкретной технической методологии, которая определяет исключительно его способность измерять различные структурные аспекты повреждения ДНК (ВОЗ, 2021) [35]. При этом целесообразно упомянуть результаты некоторых современных исследований, в частности проспективное когортное исследование Repalle et al. (2022), где проводили процедуру ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов парам с идиопатическим бесплодием и обнаружили, что кумулятивная частота живорождения была существенно выше в группе пациентов с низкими показателями ДНК-фрагментации сперматозоидов (60,8% против 41,7%), для оценки фрагментации использовали тест с акридиновым оранжевым [36]. В схожем исследовании Borges et al. (2019) установлено, что при показателе фрагментации ДНК сперматозоидов более 30% наблюдали более высокую частоту репродуктивных потерь (39,9% против 17,8%) в сравнении с контрольной группой, однако различий в частоте наступления клинической беременности не выявлено (30,3% против 32,4%), тест проводился на основании оценки дисперсии хроматина [37].

Определение уровня витамина D

Безусловно, витамин D играет важнейшую роль, катализируя широкий спектр биологических процессов в организме, однако, по мнению ряда исследователей, его влияние на фертильность может быть переоценено. Так, по результатам ретроспективного когортного исследования Ko et al. (2022), отсутствовали статистически достоверные различия в частоте наступления клинической беременности, частоте живорождения и частоте репродуктивных потерь при проведении ЭКО женщинам с дефицитом витамина D и женщинам с показателями витамина D в пределах референсных норм [38]. Проведенное собственное исследование (2021) позволило установить, что недостаточная концентрация витамина D (20–30 нг/мл) в сыворотке крови женщин перед началом проведения программ ЭКО в стимулированных циклах не оказывает достоверного влияния на частоту наступления клинической беременности (49,4% против 47,8%; $\chi^2=0,08$; $p=0,77$), однако ассоциирована с возрастанием частоты репродуктивных потерь в 1-м триместре: 9,1% против 16,4% ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$) [39]. Схожие результаты опубликованы Butts et al. (2019), согласно которым частота живорождения статистически значимо не различалась в группе женщин с идиопатическим бесплодием и дефицитом витамина D в сравнении с женщинами, имеющими нормальные показатели концентрации данного витамина (32% против 29%, ОШ 1,1, 95% ДИ 0,7–1,7) [40].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идиопатическое бесплодие «бросает вызов» компетенциям врачей, специализирующихся в сфере репродуктивной медицины, из-за отсутствия достаточно внятных и четких алгоритмов диагностики и лечения, а также в связи с обилием диагностических возможностей, обладающих различной степенью научной и практической целесообразности, что зачастую приводит к излишне длительному процессу обследования пары, обратившейся по поводу бесплодия. Очевидна необходимость углубленного и сфокусированного изучения данной проблематики, интеграции мультидисциплинарного подхода и персонализированной медицины для улучшения исходов диагностики и лечения идиопатического бесплодия. Дальнейшие исследования и разработки в области диагностики смогут существенно повысить эффективность лечения и позволят создать более индивидуализированные терапевтические стратегии, направленные на преодоление бесплодия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anovulatory infertility. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod.* 1995;10(6):1549–53.
2. Ventimiglia E. et al. Extensive Assessment of Underlying Etiological Factors in Primary Infertile Men Reduces the Proportion of Men with Idiopathic Infertility. *Frontiers in endocrinology.* 2021;12:801125. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.801125>
3. Schubert M. et al. A GWAS in Idiopathic/Unexplained Infertile Men Detects a Genomic Region Determining Follicle-Stimulating Hormone Levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2022;107:2350–2361. DOI: [10.1210/clinem/dgac165](https://doi.org/10.1210/clinem/dgac165)
4. Gaskins A. et al. Predictors of Sexual Intercourse Frequency Among Couples Trying to Conceive. *The Journal of Sexual Medicine.* 2018;15:519–528. DOI: [10.1016/j.jssxm.2018.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jssxm.2018.02.005)
5. Agarwal A. et al. Abstinence Time and Its Impact on Basic and Advanced Semen Parameters. *Urology.* 2016;94:102–110. DOI: [10.1016/j.urology.2016.03.059](https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.03.059).
6. Helena J. et al. International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction.* 2023;38(9):1655–1679. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead156>.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116:1255–65. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2021.08.038](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.038)

8. The Unexplained Infertility guideline group (Romualdi D. et al.) Evidence-based guideline: *Unexplained Infertility*. 2023. ESHRE. Available at: <https://www.eshre.eu/guideline/UI>.
9. Hansen K. et al. Midluteal Progesterone: A Marker of Treatment Outcomes in Couples with Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2743–2751. DOI: 10.1210/jc.2018-00642.
10. Gaggiotti-Marre S. et al. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum Reprod*. 2020;35(7):1623–1629. DOI: 10.1093/humrep/deaa092.
11. Moolhuijsen L., Visser J. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(11):3361–3373. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa513>.
12. Tiegs A. et al. Comparison of pregnancy outcomes following intrauterine insemination in young women with decreased versus normal ovarian reserve. *Fertility and sterility*. 2020;113:788–796.e784. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.006.
13. Vagios S. et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels and outcomes of ovarian stimulation with gonadotropins/intrauterine insemination cycles. *Fertility and sterility*. 2021;116:422–430. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.047.
14. Steiner A. et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2017;318:1367–1376. DOI: 10.1001/jama.2017.14588.
15. Alcázar J. 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. DOI: 10.1080/14647273.2020.1769204.
16. Wang Y., Qian L. Three- or four-dimensional hysterosalpingo contrast sonography for diagnosing tubal patency in infertile females: a systematic review with meta-analysis. *The British Journal of Radiology*. 2016;89(1063):20151013. DOI: 10.1259/bjr.20151013.
17. Roest I. et al. Complications after hysterosalpingography with oil- or water-based contrast: results of a nationwide survey. *Human Reproduction Open*. 2020;2020(1):hoz045. DOI: 10.1093/hropen/hoz045.
18. Ludwin A. et al. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:90–99. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.09.011.
19. Caliskan E. et al. Diagnostic accuracy of real-time 3D sonography in the diagnosis of congenital Müllerian anomalies in high-risk patients with respect to the phase of the menstrual cycle. *Journal Of Clinical Ultrasound*. 2010;38:123–127. DOI: 10.1002/jcu.20662.
20. Yang J. et al. Factors increasing the detection rate of intrauterine lesions on hysteroscopy in infertile women with sonographically normal uterine cavities. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019;118:488–493. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.017.
21. Kamath M. et al. Screening hysteroscopy in subfertile women and women undergoing assisted reproduction. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;4:Cd012856. DOI: 10.1002/14651858.CD012856.pub2.
22. Cimadomo D., Craciunas L., Vermeulen N., Vomstein K., Toth B. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists. *Hum Reprod*. 2021 Jan 25;36(2):305–317. DOI: 10.1093/humrep/deaa317.
23. Coutifaris C., Myers ER, Guzik DS, et al. Reprint of: histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertility and sterility*. 2019;112:e116–e124.
24. Cozzolino, Mauro et al. Use of the endometrial receptivity array to guide personalized embryo transfer after a failed transfer attempt was associated with a lower cumulative and per transfer live birth rate during donor and autologous cycles. *Fertility and Sterility*. 2022;118(4):724–736.
25. Liu Z, Liu X, Wang M, et al. The Clinical Efficacy of Personalized Embryo Transfer Guided by the Endometrial Receptivity Array/Analysis on IVF/ICSI Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2022 Apr 27;13:841437. DOI: 10.3389/fphys.2022.841437.
26. Bergin K, Eliner Y, Duvall DW Jr, et al. The use of propensity score matching to assess the benefit of the endometrial receptivity analysis in frozen embryo transfers. *Fertil Steril*. 2021 Aug;116(2):396–403. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.031. Epub 2021 Apr 27.
27. Simón C, Gómez C, Cabanillas S, et al. ERA-RCT Study Consortium Group. A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF. *Reprod Biomed Online*. 2020 Sep;41(3):402–415. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.06.002. Epub 2020 Jun 15.
28. Hernández-Vargas P, Muñoz M, Domínguez F. Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 2020 Feb 28;26(2):264–301. DOI: 10.1093/humupd/dmz042.
29. Patel N, Patel N, Pal S, et al. Distinct gut and vaginal microbiota profile in women with recurrent implantation failure and unexplained infertility. *BMC Womens Health*. 2022;22:113.
30. Sezer O, Soyer Çalişkan C, Celik S, et al. Assessment of vaginal and endometrial microbiota by real-time PCR in women with unexplained infertility. *The Journal of obstetrics and gynaecology research*. 2022;48:129–139.
31. Amato V, Papaleo E, Pasciuta R, et al. Differential Composition of Vaginal Microbiome, but Not of Seminal Microbiome, Is Associated with Successful Intrauterine Insemination in Couples With Idiopathic Infertility: A Prospective Observational Study. *Open forum infectious diseases*. 2020;7:ofz525.
32. Lotti F, Frizza F, Balercia G, et al. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: Scrotal ultrasound reference ranges and associations with clinical, seminal, and biochemical characteristics. *Andrology*. 2021;9:559–576.
33. Bozhedomov VA, Nikolaeva MA, Ushakova IV, et al. Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies. *Journal of reproductive immunology*. 2015;112:95–101.
34. Barbonetti A, Castellini C, D'Andrea S, et al. Relationship between natural and intrauterine insemination-assisted live births and the degree of sperm autoimmunisation. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2020;35:1288–1295.
35. WHO. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition*. 2021. WHO, Geneva.
36. Repalle D, Saritha KV, Bhandari S. Sperm DNA fragmentation negatively influences the cumulative live birth rate in the intracytoplasmic sperm injection cycles of couples with unexplained infertility. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2022;49:185–195.
37. Borges E. Jr., Zanetti BF, Setti AS, et al. Sperm DNA fragmentation is correlated with poor embryo development, lower implantation rate, and higher miscarriage rate in reproductive cycles of non-male factor infertility. *Fertility and sterility*. 2019;112:483–490.
38. Ko JKY, Shi J, Li RHW, et al. 100 years of vitamin D: Effect of serum vitamin D level before ovarian stimulation on the cumulative live birth rate of women undergoing in vitro fertilization: a retrospective analysis. *Endocrine connections*. 2022;11.
39. Zhukovskaya S. (Jr.), Zhukovskaya S. Impact of Vitamin D on the Efficacy of In-Vitro Fertilization. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2021;11(4):503–512.
40. Butts SF, Seifer DB, Koelner N, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2019;104:369–378.