

# Эффективность программ ЭКО у пациенток с перенесенной хламидийной инфекцией (систематический обзор и метаанализ)

В. С. Мюллер, А. М. Савичева, И. Ю. Коган

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург

**Цель обзора:** определить, влияет ли наличие сывороточных признаков перенесенной хламидийной инфекции на результаты лечения бесплодия методом ЭКО.

**Основные положения.** В представленном метаанализе девяти работ установлено, что перенесенная хламидийная инфекция не оказывает отрицательного влияния на наступление беременности в результате проведения программы ЭКО, но может быть ассоциирована с ее прерыванием на ранних сроках. Риск неудачи в лечении бесплодия методом ЭКО увеличивается при наличии антихламидийных антител в сыворотке крови.

**Заключение.** Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки результативности циклов ВРТ у пациенток с антителами к *Chlamydia trachomatis*.

**Ключевые слова:** метаанализ, хламидийная инфекция, антихламидийные антитела (АТ), ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение).

## Effectiveness of IVF Programs in Patients with History of Chlamydial Infection: Systematic Review and Meta-Analysis

V. S. Muller, A. M. Savicheva, I. Yu. Kogan

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Northwestern Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

**Objective of the Review:** To determine whether there is a correlation between the serum markers of previous *Chlamydia trachomatis* (CT) infection and the outcomes of infertility treatment with IVF.

**Key Points:** This meta-analysis of 9 publications showed that previous chlamydial infection doesn't reduce a woman's chances of getting pregnant with IVF, but may be associated with a higher probability of early termination of pregnancy. The presence of anti-chlamydia antibodies in serum increases the risk of failed infertility treatment with IVF.

**Conclusion:** Further investigations are required to assess the effectiveness of assisted reproductive technology (ART) treatment cycles in female patients who have anti-CT antibodies.

**Keywords:** meta-analysis, chlamydial infection, anti-chlamydia antibodies, in-vitro fertilization (IVF).

Роль *Chlamydia trachomatis* (CT) в нарушении репродуктивной функции и развитии бесплодия установлена давно. В ряде исследований продемонстрировано, что именно хламидийная инфекция является основной причиной возникновения непроходимости маточных труб [25, 32]. В связи с этим в научной литературе активно обсуждается значимость определения антихламидийных антител (АТ) для диагностики трубного фактора бесплодия (ТФБ) [10, 14, 17, 33]. Широкое применение методов ЭКО обусловило необходимость исследования влияния перенесенной инфекции CT на исходы программ ВРТ.

С целью изучения этой взаимосвязи ряд авторов проводили определение АТ классов IgG, M, A к основным видо- и родоспецифическим хламидийным антигенам в различных биологических материалах: сыворотке крови, фолликулярной жидкости, отделяемом цервикального канала. Результаты исследований неоднозначны: некоторые ученые установили отрицательную взаимосвязь между наличием антихламидийных АТ и исходами циклов ЭКО [1, 11, 27, 39], в то время как другие не обнаружили влияния перенесенной инфекции на результативность программ [15, 23, 31, 36]. Высказываются предположения о существовании ассоциации между иммунологической реактивностью на антигены CT и зрелостью ооци-

тов [24], «бедным» ответом яичников на стимуляцию [12] и невынашиванием беременности после ЭКО [38].

В данной статье представлены систематический обзор и метаанализ работ, опубликованных до марта 2014 г., в которых обсуждается применение методов ВРТ у женщин с хламидийной инфекцией в анамнезе.

**Цель статьи:** сравнение результативности программ ЭКО у пациенток, в сыворотке крови которых имеются или отсутствуют признаки перенесенной хламидийной инфекции (IgG к CT), а также определение взаимосвязи между специфической иммунологической реактивностью в отношении микроорганизма и исходами лечения бесплодия.

**Источники данных и критерии поиска.** Проведен поиск в научной базе медицинской литературы Medline (источник — PubMed) и в других поисковых системах (Scopus, Embase, Cochrane Library) за период с 1964 г. по март 2014 г. по ключевым словам и их комбинациям: хламидийные антитела (chlamydial antibodies), антитела (antibodies), хламидия (*chlamydia*), экстракорпоральное оплодотворение (fertilization *in vitro*, *in vitro* fertilisation, IVF) и ИКСИ (ICSI). В анализ были включены публикации, удовлетворявшие следующим критериям: оригинальные исследования на английском языке, полнотекстовые статьи, женская выборка. Дополнительные

Коган Игорь Юрьевич — д. м. н., ученый секретарь ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская л., д. 3. E-mail: ikogan@mail.ru

Мюллер Валерия Сергеевна — аспирант отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская л., д. 3. E-mail: valerysamlzh@yandex.ru

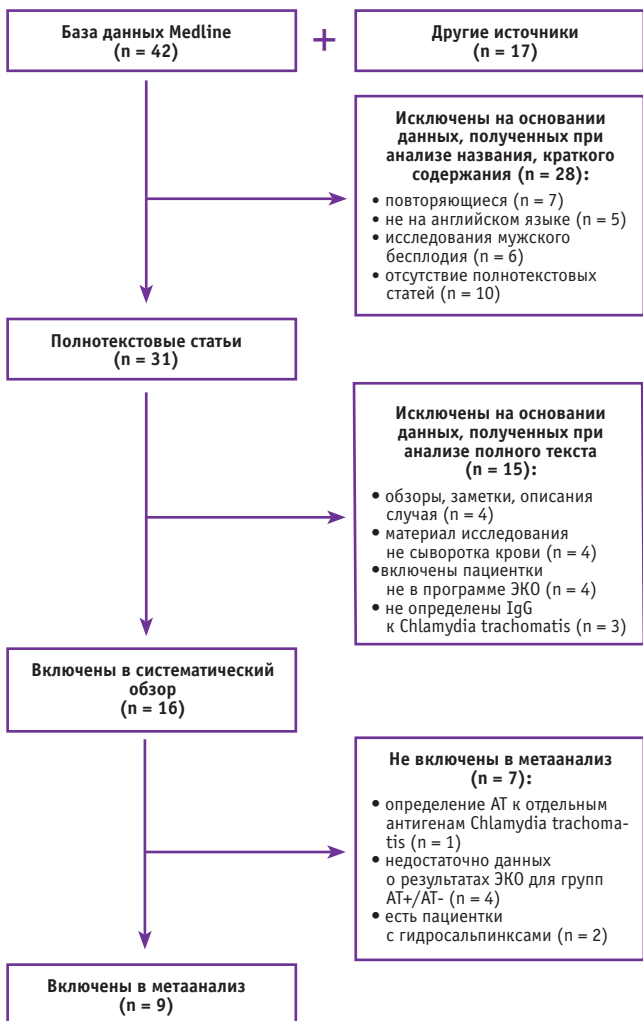
Савичева Алевтина Михайловна — д. м. н., профессор, руководитель отделения микробиологии ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская л., д. 3. E-mail: savitcheva@mail.ru

исследования, соответствовавшие теме, извлекали при просмотре ссылок из обзоров, списков литературы.

*Извлечение данных.* Алгоритм изучения данных и вывода исследований для метаанализа представлен на рисунке 1.

Рис. 1. Этапы изучения данных и отбора исследований для систематического обзора и метаанализа.

*Примечание.* АТ — антитела, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение



Для включения в метаанализ рассматривались только те работы, в которых имелись сведения о сывороточных уровнях IgG к общим антигенам СТ и об исходах беременностей у пациенток, проходивших лечение бесплодия методом ЭКО/ИКСИ. Два автора (И. Ю. Коган и А. М. Савичева) независимо выбирали потенциально приемлемые исследования, изучали полные тексты работ, с тем чтобы избежать включения дублирующих сведений. Возникшие разногласия были урегулированы при групповом обсуждении.

Регистрировали следующие характеристики исследований: ссылки на источники, общее число участниц, страну, год, возрастной диапазон, размер выборки, фактор бесплодия, методы (ВРТ, определение антихламидийных АТ и результативность программ ЭКО. Анализ эффективности цикла ВРТ обязательно включал регистрацию частоты клинической беременности в расчете на цикл с переносом эмбрионов, определяемой как наличие сердцебиения по данным УЗИ. Были представлены и другие исходы программ: биохимическая беременность (положительный анализ крови на ХГЧ при отсутствии плодного яйца по данным УЗИ), самопроизвольный аборт (в I триместре), эктопическая беременность, роды и прогрессирующая беременность (более одного триместра, включая роды).

*Методы исследования и статистический анализ данных.* Анализ исходов циклов ВРТ проведен в двух группах пациенток: с наличием и отсутствием АТ (АТ+ и АТ-) к СТ в сыворотке крови. Для каждого исследования были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и его доверительный интервал (ДИ). Выбор ОШ вызван ретроспективным характером метаанализа, включением в него исследований, различавшихся по дизайну, характеристикам популяций пациенток и оценкам первичных исходов.

С целью вычисления обобщенного ОШ сначала была протестирована гомогенность исследования. Для оценки гомогенности использовали I<sup>2</sup>-тест (I<sup>2</sup> < 25% — незначительная, I<sup>2</sup> = 50–25% — умеренная, I<sup>2</sup> > 50% — значительная гетерогенность). В зависимости от того, была ли признана или отвергнута гомогенность, применяли фиксированную или случайную модель для вычисления ОШ и его 95%-ного ДИ.

Потенциальную предвзятость публикации определяли путем визуальной оценки воронкообразного графика, регрессионного теста Эггера. Статистическая значимость для обобщенного ОШ исходов программы ЭКО была задана на уровне p < 0,05. Графики forest-plot (рис. 2–4) представлены для демонстрации результатов исследования. Метаанализ проведен с использованием программы Comprehensive Meta Analysis Version 2.0 (США).

Рис. 2. Частота наступления клинической беременности после экстракорпорального оплодотворения.

*Примечание.* Здесь и на последующих рисунках 95%-ный доверительный интервал (ДИ) обозначается линиями; отношение шансов (ОШ) представлено квадратами, размеры которых пропорциональны числу событий; обобщенное ОШ обозначается ромбами

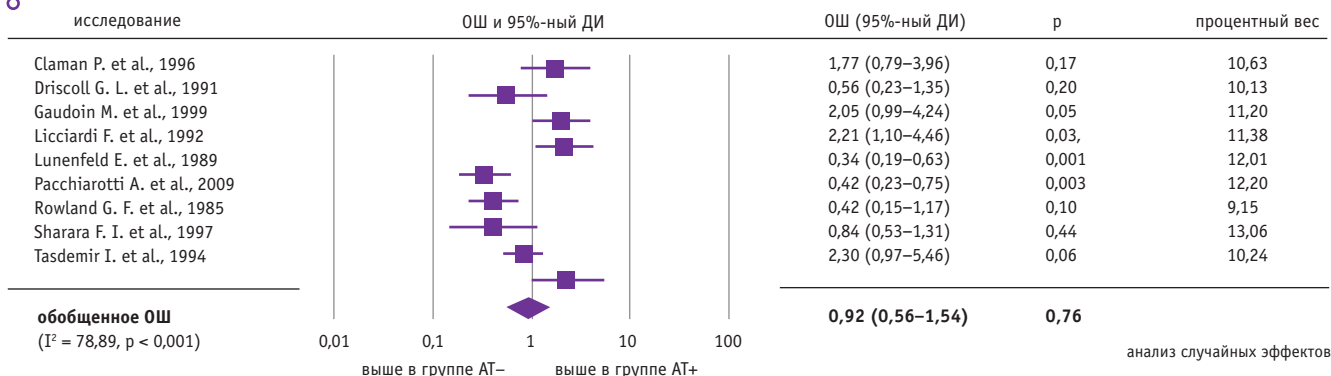


Рис. 3. Частота прерывания беременности на раннем сроке

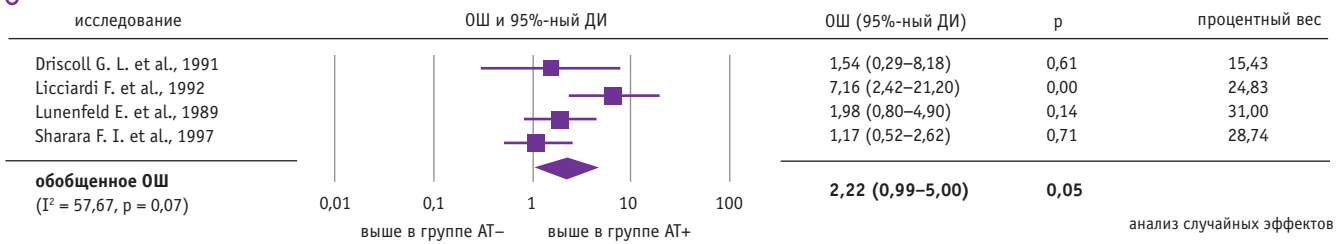
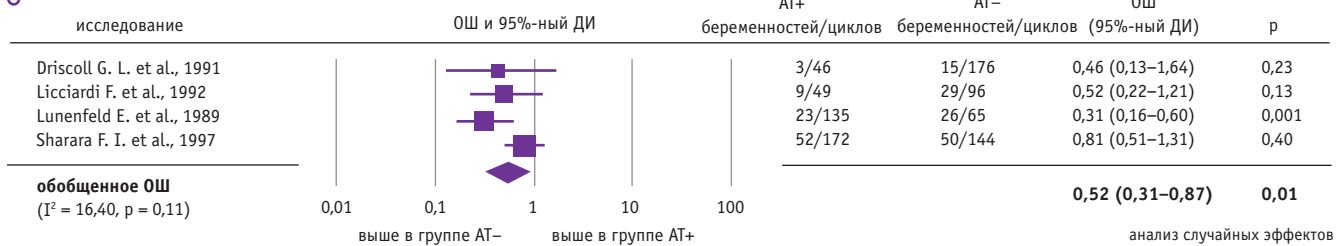


Рис. 4. Частота прогрессирующей беременности



**Результаты метаанализа.** Из 59 статей, выбранных при первоначальном поиске, для более детальной оценки выделены 16. Подробные сведения о популяциях обследованных, характеристиках цикла и использованных методах отображены в *таблице*.

В одном исследовании [20] определяли АТ к двум видоспецифическим антигенам хламидий: основному белку поверхностной мембраны (Major Outer Membrane Proteins — МОМР) и липополисахариду (ЛПС). В четырех статьях [6, 7, 13, 19] представленные данные оказались недостаточными для оценки исходов циклов ЭКО или сравнительной характеристики обследованных. Поскольку имеются сведения об отрицательном влиянии наличия гидросальпинкса на результативность программ ВРТ [4], из анализа были исключены работы, изучавшие пациенток с такой патологией [30, 31]. Таким образом, для проведения метаанализа представлены девять статей.

Выбранные для метаанализа исследования были опубликованы с 1985 по 2009 г., число проанализированных программ ВРТ в каждом из них превышало 100. Всего в метаанализ вошло 2525 циклов ЭКО, проведенных у 1808 пациенток. Обследованные были сопоставимы по возрасту. Включенные работы различались по дизайну (проспективные, ретроспективные) и методу серологического анализа АТ: ИФА, иммунопероксидазный анализ (ИПА), иммунофлюоресцентный метод (МИФ).

В большинстве исследований зарегистрировано преобладание ТФБ в общей структуре бесплодия (от 53 до 78%), в одном обследованы только пациентки с ТФБ [5]. Частота выявления антихламидийных IgG варьировала от 12,6 до 67,5%. В трех из девяти публикаций [16, 18, 29] отмечено преобладание АТ к СТ у больных с трубно-перитонеальным фактором по сравнению с пациентками с другими причинами бесплодия (мужским и эндокринным факторами, идиопатическим бесплодием).

Стимуляция яичников во всех циклах ЭКО произведена с использованием агонистов гонадотропин-релизинг-гормона и гонадотропинов (менопаузального, рекомбинантного), а также кломифена цитрата. Ооциты были получены при трансвагинальной пункции (ТВП) фолликулов, а также с использованием лапароскопии [18, 29]. Во всех исследованиях оплодотворение проводили без применения техники

ИКСИ. Перенос эмбрионов в полость матки осуществляли на 2–3-и сутки после ТВП, количество эмбрионов не превышало 3.

Большинство авторов не обнаружили различий между группами АТ+ и АТ– по длительности гонадотропной стимуляции, суммарной дозе препаратов, количеству ооцитов, проценту их оплодотворения и числу перенесенных эмбрионов. Только в работе А. Raschiarotti и соавт. [24] установлено, что у пациенток с АТ к СТ зрелые ооциты (стадии МII) получены в 2 раза реже, незрелые (стадии GV) — в 5 раз чаще, а количество эмбрионов grade 1 на второй день культивирования оказалось в 2 раза меньше (для всех случаев  $p < 0,05$ ).

Во всех девяти включенных в метаанализ исследованиях были приведены сведения о частоте клинической беременности, наступившей в результате ЭКО. В связи со значительной гетерогенностью данных ( $I^2 = 78,89\%$ ;  $p < 0,001$ ) для вычислений использовали модель случайных эффектов. Обобщенное ОШ наступления клинической беременности в расчете на проведенный цикл для пациенток с IgG к СТ в сыворотке крови составило 0,92 (95%-ный ДИ: 0,56–1,54),  $p = 0,76$  (см. *рис. 2*), ОШ получения отрицательного результата ХГЧ — 0,94 (95%-ный ДИ: 0,63–1,40),  $p = 0,76$ . Даже при исключении из анализа тех работ, в которых были оценены исходы неоднократных попыток ЭКО [9, 10, 30, 35], статистически значимых различий между группами АТ+ и АТ– по частоте клинической беременности не установлено: ОШ = 0,75 (95%-ный ДИ: 0,34–1,66),  $p = 0,47$ .

Не удалось обнаружить и ассоциацию между наличием сывороточных АТ к основным антигенам СТ и таким показателем результативности программ ЭКО, как частота самопроизвольных аборт (приведена во всех статьях, кроме [5]): обобщенное ОШ = 1,19 (95%-ный ДИ: 0,54–2,64),  $p = 0,66$ . Частоту имплантации (биохимической беременности) [10, 18, 24, 30] вследствие неоднородности представленных в публикациях данных (рассчитана на количество эмбрионов, циклов, пациенток) в ходе исследования не оценивали. Наличие IgG к СТ ассоциировано с возникновением эктопической беременности в результате стимулированного цикла: ОШ = 4,68 (95%-ный ДИ: 1,02–21,40),  $p = 0,046$ . Однако сведения об этом исходе лечения бесплодия представлены для малого количества пациенток и только в трех публикациях [9, 18, 30].

Таблица

Основные характеристики исследований, включенных в систематический обзор и метаанализ

Авторы, год, страна	Дизайн и размер выборки	Циклы АТ+, %	Протокол ВРТ	Критерии включения	Доля ТФБ, %	Возраст, лет	Сравнение между группами (АТ+ и АТ-)	Метод (минимальная значимость)
Slaman P. et al., 1996, Канада [5]	Ретроспективное, 195 пациенток/циклов	60,5	Агонисты, ТВП, ЭКО	ST, ТФБ	100,0	NR	NR	МИФ 1 : 8
Sortiñas P. et al., 2004, Венесуэла [6]	Проспективное, 41 пациентка/цикл	56,0	Агонисты, ТВП, ЭКО	ST, разные причины	NR	29–39	Не различаются по причинам ST	ИФА (ELISA) NR
De Vaybeyas V. et al., 2006, Франция [7]	Проспективное, 277 пар	20,4	Агонисты, мГТ, рГТ, ТВП, ЭКО/ИКСИ	ST, разные причины	70,0	18–39	Различаются по возрасту (старше в группе АТ+)	ИФА (ELISA) NR
Driscoll G. L. et al., 1991, Великобритания [9]	Ретроспективное, 388 пациенток/858 циклов	12,6	Агонисты, КЦ и мГТ, ТВП, ЭКО	ST, разные причины	NR	25–44	Нет различий по возрасту, ИМТ, дозе гонадотропинов, количеству ооцитов, частоте оплодотворения, дробления	ИФА (EUI) 20 EUI units
Gaudoín M. et al., 1999, Шотландия [10]	Проспективное, 286 пациенток/344 цикла	13,8	Агонисты, рГТ, ТВП, ЭКО	ST, разные причины	57,7	NR	Нет различий по возрасту, причине ST, количеству ооцитов, оплодотворению, качеству эмбрионов. Ассоциация АТ+ и ТФБ (p < 0,001)	ИФА (ELISA) 1 : 128
Keltz M. D. et al., 2013, США [13]	Ретроспективное, 364 пациентки/560 циклов	5,5	NR, ЭКО	ST, разные причины	NR	NR	NR	МИФ 1 : 64
Lisciardi F. et al., 1992, США [16]	Проспективное, 145 пациенток/циклов	33,8	Агонисты, ТВП, ЭКО	ST, разные причины	53,8	28–41	Нет различий по возрасту, количеству ооцитов, эмбрионов, частоте оплодотворения. Частота АТ+: ТФБ vs другие причины ST = 47% vs 18% (p < 0,001)	ИПА NR
Lunpenfeld E. et al., 1989, США [18]	Проспективное, 200 пациенток/циклов	67,5	Агонисты, мГТ, ТВП или л/с, ЭКО	ST, разные причины	76,0	22–44	Не различаются по длительности ST, возрасту. Частота АТ+: ТФБ vs другие причины ST = 75% vs 50% (p = 0,003)	ИПА 1 : 64
Miettinen A. et al., 1990, Финляндия [19]	Ретроспективное, 104 пациентки/цикла	32,5	Агонисты, гонадотропины, ТВП, ЭКО	ST, разные причины	73,0	24–40	Нет различий по длительности ST, возрасту. Частота АТ+: ТФБ vs другие причины ST = 46% vs 7% (p < 0,001)	ИФА (EIA) 100 EIA units
Neuer A. et al., 1997, Германия [20]	Проспективное, 149 пациенток/циклов	36,2 (для МОР)	Агонисты, рГТ, мГТ, ТВП, ЭКО	ST, разные причины	43,0	NR	Нет различий по характеристикам протокола. Частота АТ+: ТФБ vs другие причины ST = 62,5% vs 19,8% (p < 0,0001)	ИФА (ELISA) NR
Raschiarotti A. et al., 2009, Италия [24]	Проспективное, 235 пациенток/циклов	47,8	Агонисты, рГТ, ТВП, ЭКО	ST и ПЦР+ к <i>Chlamydia trachomatis</i> (цервикальный канал), АБ	NR	NR	Нет различий по причинам ST, длительности стимуляции, количеству ооцитов. Различия в группах АТ+ – по количеству: эмбрионов grade 1 (28,2% vs 47,3%, p < 0,05), ооцитов МII (35,1% vs 64,5%, p < 0,05), ооцитов GV (34,4% vs 7,5%, p < 0,05)	ИФА (EIA) NR
Rowland G. F. et al., 1985, Великобритания [29]	Проспективное, 114 пациенток/циклов	47,4	Агонисты, мГТ и КЦ, ТВП или л/с, ЭКО	ST, разные причины	78,9	33–35	Нет различий по длительности ST, частоте оплодотворения, возрасту для подгруппы с 3 эмбрионами на ПЗ. Частота АТ+: ТФБ vs другие причины ST = 54% vs 16,6% (p < 0,05)	МИФ 1 : 16
Shatara F. I. et al., 1996, США [31]	Проспективное, 123 пациентки/192 цикла	71,5	Агонисты, мГТ, ТВП, ЭКО	ST, ТФБ, в том числе с гидросальпинксом, АБ при АТ+	100,0	30–37	Нет различий по возрасту, количеству эмбрионов на ПЗ, зрелости ооцитов	МИФ 1 : 16
Shatara F. I. et al., 1997, США [30]	Проспективное, 194 пациентки/316 циклов	54,4	Агонисты, мГТ, ТВП, ЭКО	ST, разные причины, АБ при АТ+	NR	Менее 40	Нет различий по возрасту, количеству зрелых ооцитов, эмбрионов	МИФ 1 : 16
Sprandorfer S. D. et al., 1999, США [32]	Проспективное, 147 пациенток/циклов	19,7	Агонисты, рГТ, мГТ, ТВП, ЭКО/ИКСИ	ST, разные причины, в том числе с гидросальпинксом	65,9	30–40	Нет различий по количеству ооцитов, эмбрионов, длительности ST. Различия в частоте АТ+: ТФБ vs другие причины ST (p = 0,003)	ИФА (ELISA) NR
Tademir I. et al., 1994, Япония [35]	Проспективное, 51 пациентка/118 циклов	41,5	Агонисты, мГТ, ТВП, ЭКО	ST, разные причины	NR	28–36	Нет различий по количеству ооцитов, частоте оплодотворения, возрасту, длительности ST	МИФ 1 : 40

Примечание. АБ — антибактериальная терапия, АТ+ и АТ- — группы пациенток с наличием и отсутствием сывороточных IgG к *Chlamydia trachomatis*, ИМТ — индекс массы тела, ИПА — иммунопероксидазный анализ, ИФА — иммуноферментный анализ, КЦ — кломифена цитрат, л/с — получение ооцитов при лапароскопии, мГТ — менопаузальные гонадотропины, МИФ — иммунофлуоресцентный метод, рГТ — рекомбинантные тонадотропины, ПЦР+ — положительная полимеразная цепная реакция, ПЭ — перенос эмбрионов, ТВП — трансвагинальная пункция фолликулов, ТФБ — трубный фактор бесплодия, МОР — основной белок поверхностной мембраны, NR — нет данных, ST — бесплодие.

Прерывание беременности после ЭКО на раннем сроке определяли как сочетание двух исходов — самопроизвольного аборта (невынашивания беременности) и эктопической беременности — и оценивали в расчете на беременность. Обобщенное ОШ (анализ четырех публикаций [9, 16, 18, 30]) для пациенток группы АТ+ составило 2,22 (95%-ный ДИ: 0,99–5,00),  $p = 0,05$  (см. рис. 3).

Учитывая проспективный дизайн большинства включенных в метаанализ исследований, для изучения частоты прогрессирующей беременности в расчете на проведенный цикл ЭКО было решено объединить такие исходы, как беременность сроком более 20 недель и родоразрешение живым плодом [9, 16, 18, 30]. Установлена отрицательная взаимосвязь между частотой прогрессирующей беременности и наличием сывороточных АТ к основным антигенам хламидий: ОШ = 0,52 (95%-ный ДИ: 0,31–0,87),  $p = 0,01$  (см. рис. 4).

В заключение мы выполнили субанализ исходов программ ЭКО у женщин с IgG к СТ в сыворотке крови. Выявлено, что в группе АТ+ частота наступления и частота отсутствия беременности не отличаются, ОШ = 0,95 (95%-ный ДИ: 0,58–1,54),  $p = 0,83$ . Тем не менее для пациенток с сывороточными АТ к СТ риск неудачи в лечении бесплодия методом ЭКО (отрицательный результат ХГЧ, прерывание наступившей беременности на раннем сроке) по отношению к таковому при успешном протоколе (прогрессирующая беременность более одного триместра) оказался в 1,68 раза выше (95%-ный ДИ: 1,12–2,36),  $p = 0,003$ .

Проведенный метаанализ не обнаружил статистически значимых различий между пациентками с АТ и без АТ к СТ по частоте клинической беременности и самопроизвольных абортов после ЭКО. Аналогичные выводы сделали М. D. Keltz и соавт. [13], которые установили, что выявление антихламидийных IgG в сыворотке крови — отрицательный прогностический маркер для наступления беременности в естественном цикле (без или после лапароскопии), но не в случае использования методов ЭКО/ИКСИ. S. Osseer и K. Persson [22] в исследовании на большой популяции пациенток с привычным невынашиванием беременности также не обнаружили различий в группах АТ+ и АТ–.

Частота прерывания беременности на ранних сроках была выше, а прогрессирующей беременности — значительно ниже среди женщин с АТ к антигенам СТ в сыворотке крови. В основе выявленных различий, очевидно, лежат последствия восходящего инфицирования СТ: хронический эндометрит, синехии полости матки, непроходимость маточных труб, гидросальпинксы, спаечная болезнь органов малого таза. Способность хламидий в течение длительного времени сохраняться в генитальном тракте человека описана в ряде исследований [28, 33]. Так, ДНК микроорганизма была обнаружена в биоптатах эндометрия и маточных трубах, в том числе после проведения антибактериальной терапии [25], а также в гранулезных клетках фолликула [8]. Даже при отсутствии самого возбудителя воспалительная реакция может поддерживаться за счет способности антихламидийных АТ индуцировать экспрессию провоспалительных цитокинов материнскими Т-клетками и макрофагами [27]. Вероятно, миграция эмбриона в поиске «лучшего» места для имплантации на фоне патологии эндометрия приводит к возникновению трубной беременности в результате проведения программы ЭКО. А присутствие хронической инфекции полости матки может быть причиной самопроизвольных абортов на ранних сроках.

Изучение источников показало, что среди пациенток, имеющих IgG к СТ, неудачи ЭКО встречаются в 1,7 раза

чаще, чем успешные программы (прогрессирующая беременность более одного триместра). Причиной, возможно, является то, что длительно текущая хламидийная инфекция способствует формированию специфической иммунологической резистентности к основным антигенам СТ, в том числе и к белку теплового шока хламидий массой 60 кДа (хБТШ60) [20, 27]. Известно, что предимплантационный эмбрион также продуцирует на своей поверхности БТШ60, 50% эпитопов которого идентичны в молекулах хламидийного и человеческого белков (чБТШ60) [21]. При наступлении беременности экспрессируемые эмбрионом чБТШ60 могут активировать предварительно сенсибилизированные к гомологичному хламидийному белку материнские Т-лимфоциты, индуцировать развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа, т. е. приводить к «иммунному отторжению» эмбриона [38]. Эта гипотеза получила косвенное подтверждение в некоторых исследованиях *in vitro*, в которых наблюдалась остановка роста эмбрионов при добавлении к среде АТ к чБТШ60 [21].

Существуют несколько альтернативных гипотез, объясняющих «антигравидарное» действие СТ. Одна из них связана со способностью микроорганизма индуцировать апоптоз клеток посредством активации Toll-подобных рецепторов, представленных в том числе и на поверхности раннего человеческого эмбриона [27]. Обнаружено также, что АТ к хБТШ массой 10 кДа способны вступать в перекрестную реакцию с одной из форм человеческого шаперона массой 10 кДа — ранним фактором беременности, активно экспрессируемым на начальных этапах эмбриогенеза [3]. Обсуждается возможная генетическая предрасположенность к неудачам ЭКО среди пациенток, имеющих АТ к СТ. Установлено, что вариации гена маннозосвязывающего лектина ассоциированы с ТФБ, отсутствием беременности после ЭКО, а также самопроизвольным абортom у женщин с хламидийной инфекцией в анамнезе [37].

Следует отметить, что актуальным остается вопрос о тактике ведения пациенток с серологическими признаками перенесенной инфекции СТ. Идут дискуссии о целесообразности назначения антибактериальной терапии до начала стимуляции яичников [22, 30], необходимости проведения тубэктомии для снижения риска эктопической беременности и элиминации очага хронического воспаления [1]. Необходимо учитывать, что прогностически более ценными маркерами для исходов циклов ЭКО могут оказаться АТ к другим хламидийным антигенам: IgA к МOMP и липополисахариду [20], IgG к хБТШ60 в фолликулярной жидкости [11], IgA к хБТШ60 в цервикальном отделяемом [39]. Нами запланировано проведение исследования на популяции женщин с ТФБ, в котором будет оценена взаимосвязь между иммунологической реактивностью на антигены СТ в различных биологических материалах и эффективностью программ ВРТ.

*Ограничения исследования.* К сожалению, некоторые научные работы, имеющие отношение к теме проведенного обзора, не были включены в метаанализ по причине недоступности первичных данных [6, 15, 23, 26, 36], публикации не на английском языке [1, 2, 27, 28, 34] или несоответствия критериям включения [7, 12, 13, 17, 19, 20, 31, 32].

В нашей работе сведения о частоте самопроизвольных абортов были доступны почти во всех включенных в метаанализ публикациях, тем не менее ни в одной из них не описываются случаи диагностики неразвивающейся беременности после ЭКО. Очевидна необходимость проведения рандомизированного контролируемого исследования для

оценки взаимосвязи между невынашиванием беременности и перенесенной хламидийной инфекцией.

В метаанализе использовали суммарные, а не индивидуальные данные о пациентках. Отсутствовала возможность оценить влияние на результаты таких характеристик популяций больных, как демографические показатели, сопутствующие заболевания, резерв яичников, исходы предыдущих беременностей, длительность бесплодия. Так, имеются данные об ассоциации между длительностью бесплодия, наличием в анамнезе эктопической беременности и результативностью циклов ЭКО у пациенток с АТ к СТ [26].


Еще одно ограничение нашего исследования связано с различиями в микробиологических методах определения IgG к СТ в сыворотке крови (ИФА, МИФ, ИПА) и их мини-

мальной позитивной значимости. Несмотря на то что специфичность и чувствительность тестов сопоставимы, следует осторожно относиться к обобщению результатов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из проведенного метаанализа можно заключить, что перенесенная хламидийная инфекция не оказывает отрицательного влияния на наступление беременности в результате проведения программы ЭКО, но может быть ассоциирована с ее прерыванием на ранних сроках. Риск неудачи в лечении бесплодия методом ЭКО увеличивается при наличии антихламидийных антител (АТ) в сыворотке крови. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки результативности циклов ВРТ у пациенток с АТ к *Chlamydia trachomatis*.

## ЛИТЕРАТУРА<sup>1</sup>

1. Agnani G., Goni J., Aksoy S., el Kaddissi H. et al. Influence of *Chlamydiae* serology and the presence of a pelvic inflammatory state on the results of in-vitro fertilization // *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* 1991. Vol. 86. N 4. P. 327–330.
2. Agrawal T., Vats V., Salhan S., Mittal A. Mucosal and peripheral immune responses to chlamydial heat shock proteins in women infected with *Chlamydia trachomatis* // *Clin. Exp. Immunol.* 2007. Vol. 148. N 3. P. 461–468.
3. Betsou F., Borrego M. J., Guillaume N., Catry M. A. et al. Cross-reactivity between *Chlamydia trachomatis* heat shock protein 10 and early pregnancy factor // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2003. Vol. 10. N 3. P. 446–450.
4. Camus E., Poncelet C., Goffinet F., Wainer B. et al. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. N 5. P. 1243–1249.
5. Claman P., Amimi M. N., Peeling R. W., Toye B. et al. Does serologic evidence of remote *Chlamydia trachomatis* infection and its heat shock protein (CHSP 60) affect in vitro fertilization embryo transfer outcome? // *Fertil. Steril.* 1996. Vol. 65. N 1. P. 146–149.
6. Cortiñas P., Muñoz M. G., Loureiro C. L., Pujol F. H. Follicular fluid antibodies to *Chlamydia trachomatis* and human heat shock protein-60 kDa and infertility in women // *Arch. Med. Res.* 2004. Vol. 35. N 2. P. 121–125.
7. De Barbeyrac B., Papaxanthos-Roche A., Mathieu C., Germain C. et al. *Chlamydia trachomatis* in subfertile couples undergoing an in vitro fertilization program: a prospective study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006. Vol. 129. N 1. P. 46–53.
8. De Punzio C., Metelli P., Masoni S., Ledda R. et al. Isolation of *Chlamydia trachomatis* during IVF-ET // *Acta Eur. Fertil.* 1991. Vol. 22. N 4. P. 213–214.
9. Driscoll G. L., Dodd J., Tyler J. P., Howard B. et al. Positive chlamydial serology and its effect on factors influencing outcome of IVF treatment // *J. Obstet. Gynaecol.* 1991. Vol. 31. N 2. P. 145–147.
10. Gaudoin M., Rekha P., Morris A., Lynch J. et al. Bacterial vaginosis and past chlamydial infection are strongly and independently associated with tubal infertility but do not affect in vitro fertilization success rates // *Fertil. Steril.* 1999. Vol. 72. N 4. P. 730–732.
11. Jakus S., Neuer A., Dieterle S., Bongiovanni A. M. et al. Antibody to the *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein in follicular fluid and in vitro fertilization outcome // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008. Vol. 59. N 2. P. 85–89.
12. Keay S. D., Barlow R., Eley A., Masson G. M. et al. The relation between immunoglobulin G antibodies to *Chlamydia trachomatis* and poor ovarian response to gonadotropin stimulation before in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 70. N 2. P. 214–218.
13. Keltz M. D., Sauerbrun-Cutler M. T., Durante M. S., Moshier E. et al. Positive *Chlamydia trachomatis* serology result in women seeking care for infertility is a negative prognosticator for intrauterine pregnancy // *Sex. Transm. Dis.* 2013. Vol. 40. N 11. P. 842–845.
14. Keltz M. D., Gera P. S., Moustakis M. *Chlamydia* serology screening in infertility patients // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. N 3. P. 752–754.
15. Lessing J. B., Kletter Y., Amster R., Amit A. et al. Success rates in in vitro fertilization treatment and its correlation with high titer antibodies for *Chlamydia trachomatis* // *Isr. J. Med. Sci.* 1991. Vol. 27. N 10. P. 546–549.
16. Licciardi F., Grijo J. A., Rosenwaks Z., Witkin S. S. *Chlamydia trachomatis* and spontaneous abortion following in vitro fertilization // *Assist. Reprod. Genet.* 1992. Vol. 9. N 3. P. 207–210.
17. Lunenfeld E., Sarov B., Sarov I., Potashnik G. et al. Chlamydial IgG and IgA in serum and follicular fluid among patients undergoing in vitro fertilization // *J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1990. Vol. 37. N 2. P. 163–173.
18. Lunenfeld E., Shapiro B. S., Sarov B., Sarov I. et al. The association between chlamydial-specific IgG and IgA antibodies and pregnancy outcome in an in vitro fertilization program // *J. In Vitro Fert. Embryo Transf.* 1989. Vol. 6. N 4. P. 222–227.
19. Miettinen A., Heinonen P. K., Teisala K., Hakkarainen K. et al. Serologic evidence for the role of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma hominis* in the etiology of tubal factor infertility and ectopic pregnancy // *Sex. Transm. Dis.* 1990. Vol. 17. N 1. P. 10–14.
20. Neuer A., Lam K. N., Tiller F. W., Kiesel L. et al. Humoral immune response to membrane components of *Chlamydia trachomatis* and expression of human 60 kDa heat shock protein in follicular fluid of in-vitro fertilization patients // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. N 5. P. 925–929.
21. Neuer A., Spandorfer S. D., Giraldo P., Jeremias J. et al. Heat shock protein expression during gametogenesis and embryogenesis // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 7. N 1–2. P. 10–16.
22. Osser S., Persson K. Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996. Vol. 103. N 2. P. 137–141.
23. Osser S., Persson K., Wramsby H., Liedholm P. et al. Does previous *Chlamydia trachomatis* infection influence the pregnancy rate of in vitro fertilization and embryo replacement? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 162. N 1. P. 40–44.
24. Pacchiarotti A., Sbracia M., Mohamed M. A., Frega A. et al. Autoimmune response to *Chlamydia trachomatis* infection and in vitro fertilization outcome // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. N 3. P. 946–948.
25. Patton D. L., Askienazy-Elbhar M., Henry-Suchet J., Campbell L. A. et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in fallopian tube tissue in women with postinfectious tubal infertility // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 171. N 1. P. 95–101.
26. Peek J. C., Graham F. M., Hookham A. Prevalence of chlamydial antibodies in women with tubal disease: impact of *Chlamydia trachomatis* on the demand for in vitro fertilization // *N. Z. Med. J.* 1990. Vol. 103. N 884. P. 63–65. 

<sup>1</sup> С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.