



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

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Центр репродуктивной медицины, Минск, Беларусь

Вакцинация против COVID-19 в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 30.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: lana_zhukovskaya@yahoo.co.uk

Резюме

В статье представлены результаты проспективного когортного исследования, проведенного на базе МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь), включившего в себя 97 женщин, которые обратились для проведения экстракорпорального оплодотворения в связи с бесплодием. Выделены две группы: группа 1 (n=49) – женщины, которым выполняли экстракорпоральное оплодотворение после проведения полного курса вакцинации против COVID-19 с использованием комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак; группа 2 (n=48) – женщины, которым проводили экстракорпоральное оплодотворение без предварительной вакцинации против COVID-19 и у которых отсутствовали основания предполагать ранее перенесенную инфекцию COVID-19. Установлено, что вакцинация против COVID-19 с использованием комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак не оказывает негативного влияния на длительность контролируемой овариальной стимуляции и суммарную дозу гонадотропинов, затраченных на ее проведение, а также на такие эмбриологические критерии эффективности КОС, как количество фолликулов на момент аспирации, число полученных зрелых ооцитов и бластоцист; не оказывает негативного влияния на вероятность наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения (49% против 45,8%; $\chi^2=0,096$, $p=0,757$); позволяет существенно снизить риск необходимости отмены программы ЭКО в связи с заболеванием COVID-19 ($\chi^2=7,702$; $p=0,006$) и эффективно снижает вероятность возникновения COVID-19 у женщин в посттрансферном периоде (2,04% против 36,6%; $\chi^2=18,223$; $p<0,001$); а также ассоциирована со статистически достоверно более низкой частотой репродуктивных потерь: 8,3% против 31,8% ($\chi^2=4,023$; $p=0,045$).

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, COVID-19, вакцинация



Zhukovskaya S. (Jr.)¹ ✉, Zhukovskaya S.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Centre of Reproductive Medicine, Minsk, Belarus

COVID-19 Vaccination Prior to In-Vitro Fertilization

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 30.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: lana_zhukovskaya@yahoo.co.uk

Abstract

This article presents the results of the research performed in "Center of Reproductive Medicine" (Minsk, Belarus), which included 97 women with infertility that underwent in-vitro fertilization programs. Two groups were formed: Group 1 (n=49) – women that underwent IVF after full course of vaccination against COVID-19 with vector vaccine Gam-COVID-Vac; Group 2 (n=48) – women that underwent IVF without prior vaccination against COVID-19 and without prior confirmed COVID-19 infection. According to the results of the research, vaccination against COVID-19 with vector vaccine Gam-COVID-Vac has no negative impact on controlled ovarian stimulation duration, total gonadotropin dose, and such embryological criteria of efficacy as total quantity of aspirated follicles, mature oocytes, and blastocysts. No negative influence of vaccination on pregnancy rate was revealed: 49% vs 45.8% ($\chi^2=0.096$; $p=0.757$), while vaccination demonstrated statistically significant decrease in the rate of IVF cancellation rates ($\chi^2=7.702$; $p=0.006$), decrease in rates of COVID-19 infection in period after embryo transfer (2.04% vs 36.6%; $\chi^2=18.223$; $p<0.001$). Also, vaccination prior to IVF cycles was associated with significant decrease in reproductive losses in 1st and 2nd pregnancy trimesters: 8.3% vs 31.8% ($\chi^2=4.023$; $p=0.045$).

Keywords: in-vitro fertilization, COVID-19, vaccination

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно результатам международного исследования INTERCOVID (The INTERCOVID Multinational Cohort Study), опубликованным в Journal of American Medical Association Pediatrics в 2021 г., COVID-19 достоверно повышает риск возникновения гестационных осложнений и материнской смертности [1].

Статистически значимо возрастает риск:

- развития преэклампсии и эклампсии (ОР 1,76; 95% ДИ 1,27–2,43);
- инфекционных осложнений во время беременности, родов и послеродового периода (ОР 3,38; 95% ДИ 1,63–7,01);
- необходимости оказания медицинской помощи в отделениях интенсивной терапии и реанимации (ОР 5,54; 95% ДИ 3,13–8,10);
- спонтанных преждевременных родов – в 1,5 раза (ОР 1,59; 95% ДИ 1,30–1,94);
- необходимости прерывания беременности до срока доношенной беременности – в 2 раза чаще в сравнении со здоровыми женщинами (ОР 1,97; 95% ДИ 1,56–2,51).

По данным исследования, проведенного на базе 43 медицинских учреждений в 18 странах мира (2021), заболевание COVID-19 повышает риск материнской смертности в 22,3 раза (ОР 22,3; 95% ДИ 2,88–172) [1].

Согласно рекомендациям CDC (Центры по контролю и профилактике заболеваний США) вакцинация против COVID-19 рекомендуется всем лицам, достигшим возраста 12 лет и более, включая женщин, планирующих беременность, и их партнеров. Отсутствуют основания полагать, что любые вакцины, включая все существующие вакцины против COVID-19, могут вызывать проблемы с фертильностью как у женщин, так и у мужчин. Если женщина узнает о наступившей беременности после первого компонента двухкомпонентных вакцин, второй компонент должен быть введен согласно плану вакцинации, чтобы обеспечить беременной максимально возможную защиту от COVID-19 [2].

ACOG (Американский колледж акушеров и гинекологов) настоятельно рекомендует вакцинацию против COVID-19 всем беременным и женщинам, планирующим беременность, так как COVID-19 оказывает выраженное негативное влияние на течение беременности, существенно увеличивая риски материнской и перинатальной смертности (особенно дельта-штамм) [3].

Позиция ESHRE (Европейское общество репродукции человека и эмбриологии) звучит следующим образом: женщинам и мужчинам, планирующим зачатие как в естественных циклах, так и с применением вспомогательных репродуктивных технологий, следует вакцинироваться во время подготовки к зачатию. Женщины, имеющие заболевания, способные усугубить тяжесть течения COVID-19 (ожирение, сахарный диабет, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, тромбофилические состояния), должны быть вакцинированы в первую очередь. Наиболее целесообразно отложить зачатие как в естественных циклах, так и применение вспомогательных репродуктивных технологий (овариальная стимуляция, перенос эмбрионов) до того, как будет завершен полный курс вакцинации [4].

По данным публикаций R. Orvieto et al. (2021) и R.S. Morris (2021), не выявлено различий в параметрах эффективности овариальной стимуляции в программах ЭКО (по эмбриологическим критериям), а серопозитивность по S-белку (спайк-белок) не влияет ни на имплантацию эмбриона, ни на течение беременности в 1-м триместре [5, 6].

В исследованиях L. Schaler et al. (2021) и F. Chen et al. (2021) отмечено, что на данный момент нет ни теоретических, ни практических оснований полагать, что вакцинация может каким-либо образом влиять на фертильность и течение беременности [7, 8].

Однако в настоящее время в доступной научной литературе отсутствуют результаты крупных многоцентровых исследований, сфокусированных на влиянии основных вакцин против COVID-19 на эффективность и безопасность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), что обуславливает актуальность проведения собственных исследований.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние вакцинации против COVID-19 на эффективность и безопасность программ экстракорпорального оплодотворения.

■ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Исследовать влияние комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак на эмбриологические параметры эффективности программ экстракорпорального оплодотворения.
2. Оценить частоту наступления беременности и частоту репродуктивных потерь у женщин в исследуемых группах.
3. Изучить эффективность вакцинации против COVID-19 у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование на базе МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь), включившее в себя 97 женщин, которые обратились для проведения экстракорпорального оплодотворения в связи с бесплодием.

Исследуемая когорта разделена на две группы:

- группа 1 (n=49) – женщины, которым выполняли экстракорпоральное оплодотворение после проведения полного курса вакцинации против COVID-19 с использованием комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак;
- группа 2 (n=48) – женщины, которым проводили экстракорпоральное оплодотворение без предварительной вакцинации против COVID-19 и у которых отсутствовали основания предполагать ранее перенесенную инфекцию COVID-19.

Критериями включения в исследование являлись: бесплодие, требующее преодоления методом экстракорпорального оплодотворения; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

В качестве критериев исключения выступали следующие:

- наличие аномалий кариотипа у супругов;
- маточный фактор бесплодия: врожденные аномалии развития мочеполовой системы, патология эндометрия, миома матки с субмукозным либо интрамурально-субмукозным расположением узла (типы 0–3 по классификации FIGO);
- наличие антифосфолипидного синдрома и антител к аннексину-V, наличие антиспермальных и антиовариальных антител;
- наследственные тромбофилии высокого тромбогенного риска – гомозиготные варианты мутации Лейдена и мутации в гене протромбина, гетерозиготное сочетание двух вышеперечисленных мутаций;
- мужской фактор бесплодия с выраженной патоспермией.

Программа ЭКО включала в себя следующие этапы:

- обследование пациентов и коррекция выявленных при обследовании отклонений;
- проведение контролируемой овариальной стимуляции с использованием протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона; в качестве триггера финального дозревания ооцитов – хорионический гонадотропин человека в дозе 5000 ME однократно за 34–36 часов до аспирации фолликулов;
- трансвагинальная аспирация фолликулярной жидкости под ультразвуковым контролем в условиях внутривенной анестезии с сохраненным спонтанным дыханием;
- оплодотворение *in vitro*;
- культивация эмбрионов до стадии бластоцисты;
- перенос эмбрионов в полость матки под ультразвуковым контролем.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов проведено в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 № 54 «О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий» и постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.12.2019 № 124 «О вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий».

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием персонального компьютера, MS Office Excel 2013 и лицензионного пакета статистических программ MedCalc, DATAtab Statistics Software. Проводилась проверка на нормальность распределения с использованием критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, глазомерного метода. При распределении, отличном от нормального, использовались непараметрические методы описательной статистики (медиана, верхний и нижний квартили); сравнительный анализ количественных показателей проводили с использованием теста Манна – Уитни. При анализе двух качественных дихотомических признаков и установлении факта наличия уровня значимости использовали четырехпольные таблицы и критерий хи-квадрат. За статистически значимые различия принимались значения при величине $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту: так, медиана возраста женщин в первой исследуемой группе составила 32 [30; 34] года, во второй – 32 [29,75; 33,25] года ($U=1081,5$; $p=0,493$) (рис. 1).

Медиана индекса массы тела женщин в первой исследуемой группе составила 22,92 [20,5; 24,9] кг/м², во второй – 22,63 [20,4; 25,03] кг/м² (рис. 2).

Согласно тесту Манна – Уитни ($U=1085$; $p=0,511$) исследуемые группы сопоставимы по индексу массы тела и могут подлежать дальнейшему сравнению, так как данный показатель не будет являться системным конфаундером.

Нами были проанализированы основные параметры контролируемой овариальной стимуляции и эмбриологические критерии ее эффективности (табл. 1).

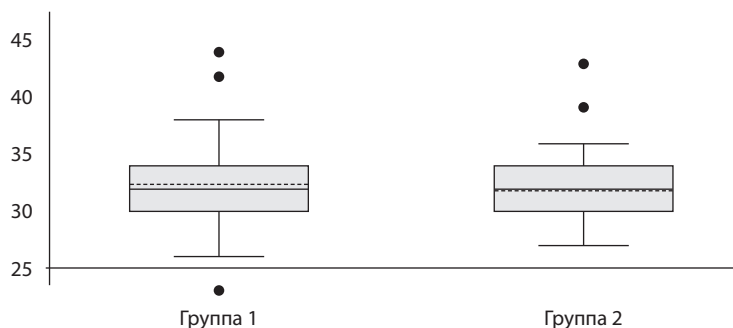


Рис. 1. Возраст пациентов в исследуемых группах
Fig. 1. Age of patients in researched groups

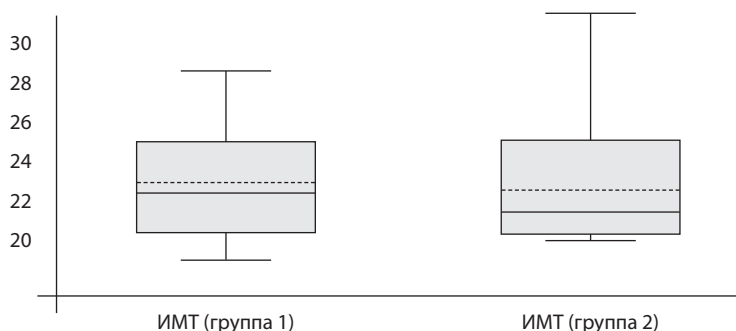


Рис. 2. Индекс массы тела (кг/м²) пациентов в исследуемых группах
Fig. 2. Body mass index (kg/m²) of patients in researched groups

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий в длительности контролируемой овариальной стимуляции и суммарной дозе гонадотропинов, затраченных на ее проведение. При анализе эмбриологических критериев эффективности КОС отмечено, что количество фолликулов, зрелых ооцитов и бластоцист также было сопоставимо в обеих исследуемых группах, что свидетельствует об отсутствии какого-либо негативного влияния комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак на эмбриологические параметры эффективности программ экстракорпорального оплодотворения.

Во 2-й исследуемой группе (невакцинированные пациенты) в связи с повышением температуры тела и появлением клинических симптомов COVID-19 проведение контролируемой овариальной стимуляции было прекращено в 7 (14,6%) случаях, в то время как в 1-й группе подобных ситуаций отмечено не было ($\chi^2=7,702$; $p=0,006$).

Таблица 1
Основные параметры и эффективность контролируемой овариальной стимуляции в исследуемых группах, Ме [25%–75%]

Table 1
Main parameters and efficacy of controlled ovarian stimulation efficacy in the researched groups, Me [25%–75%]

Показатели / Parameters	Группа 1 / Group 1 (n=49)	Группа 2 / Group 2 (n=48)	Статистическая значимость различий / Statistical significance	
Длительность стимуляции, дни / Stimulation duration, days	9 [9; 10]	9 [8; 10]	U=1068	p=0,413
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ / Total gonadotropin dose, IU	1650 [1200; 1875]	1275 [1181; 1650]	U=918,5	p=0,063
Количество фолликулов на момент ТВП / Number of follicles at transvaginal follicle fluid aspiration	10 [9; 12]	11 [10; 12,25]	U=1074	p=0,456
Количество полученных зрелых ооцитов / Number of obtained mature oocytes	10 [8; 11]	10 [9; 11]	U=1122,5	p=0,693
Количество бластоцист / Number of blastocysts	4 [3; 6]	5 [3; 6]	U=1122	p=0,692

Таблица 2
Эффективность программ ЭКО в исследуемых группах
Table 2
IVF efficacy in the researched groups

Показатели / Parameters	Группа 1 / Group 1 (n=49)	Группа 2 / Group 2 (n=48)	Статистическая значи- мость различий / Statistical significance	
Наступление клинической беременности из расчета на начало протокола контролируемой овариальной стимуляции / Clinical pregnancy rate per initiated controlled ovarian stimulation	24 (49%)	22 (45,8%)	$\chi^2=0,096$	p=0,757
Прерывание беременности в 1-м триместре / Pregnancy loss in 1 st trimester	2 (8,3%)	6 (27,3%)	$\chi^2=2,866$	p=0,091
Прерывание беременности во 2-м триместре / Pregnancy loss in 2 nd trimester	0	1 (4,5%)	$\chi^2=1,115$	p=0,291
Репродуктивные потери в 1-м и 2-м триместрах / Reproductive losses in 1 st and 2 nd trimesters	2 (8,3%)	7 (31,8%)	$\chi^2=4,023$	p=0,045

В посттрансферном периоде заболевание COVID-19, верифицированное лабораторно на основании положительного ПЦР-теста, развилось у 1 (2,04%) женщины в 1-й исследуемой группе, в то время как во 2-й исследуемой группе – у 15 (36,6%) пациенток ($\chi^2=18,223$; $p<0,001$). Из них стационарное лечение потребовалось 10 (66,67%) женщинам, при этом у 3 пациенток тяжесть состояния требовала кислородной поддержки с использованием назальных канюль, у 1 женщины – проведения механической вентиляции легких.

С целью сравнительного анализа эффективности программ экстракорпорального оплодотворения в исследуемых группах нами оценивались такие конечные точки, как наступление клинической беременности и репродуктивные потери (табл. 2).

Из данных, представленных в таблице, следует, что частота наступления клинической беременности не имела статистически достоверных межгрупповых различий, в то время как репродуктивные потери в 1-м и 2-м триместрах значимо чаще встречались у пациенток 2-й исследуемой группы, т. е. у женщин, не прошедших вакцинацию перед проведением ЭКО: 31,8% против 8,3% ($\chi^2=4,023$; $p=0,045$).

■ ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования нами установлено, что вакцинация против COVID-19 с использованием комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак:

- не оказывает негативного влияния на длительность контролируемой овариальной стимуляции и суммарную дозу гонадотропинов, затраченных на ее проведение, а также на такие эмбриологические критерии эффективности КОС, как количество фолликулов на момент аспирации, число полученных зрелых ооцитов и бластоцист;
- не оказывает негативного влияния на вероятность наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения (49% против 45,8%; $\chi^2=0,096$, $p=0,757$);



- позволяет существенно снизить риск необходимости отмены программы ЭКО в связи с заболеванием COVID-19 ($\chi^2=7,702$; $p=0,006$) и эффективно снижает вероятность возникновения заболевания COVID-19 у женщин в посттрансферном периоде (2,04% против 36,6%; $\chi^2=18,223$; $p<0,001$);
- ассоциирована со статистически достоверно более низкой частотой репродуктивных потерь: 8,3% против 31,8% ($\chi^2=4,023$; $p=0,045$).

Таким образом, мы считаем целесообразным рекомендовать проведение вакцинации против COVID-19 всем женщинам, планирующим программы экстракорпорального оплодотворения, так как это будет способствовать повышению эффективности программ ВРТ за счет снижения рисков необходимости отмены программы ЭКО и репродуктивных потерь в 1-м и 2-м триместрах беременности. Результаты проведенных исследований подтверждают безопасность комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак и отсутствие негативного влияния на репродуктивный потенциал в рамках программы ЭКО.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Villar J. (2021) Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*, vol. 175, iss. 8, pp. 817–826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
2. Centers for Disease and Control (2022) COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html> (accessed 20 May 2022).
3. The American College of Obstetricians and Gynecologists (2022) COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric-Gynecologic Care. Practice Advisory, revised April 28, 2022. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care> (accessed 20 May 2022).
4. Ory S. (2021) Joint IFFS/ESHRE statement on COVID-19 vaccination for pregnant women and those considering pregnancy. *Human Reproduction Open*, vol. 2021, iss. 2. Available at: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab016>
5. Orvieto R. (2021) Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reprod Biol Endocrinol*, vol. 19, iss. 69. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00757-6>
6. Morris R.S. (2021) SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility. *Fertility and Sterility Reports*, vol. 2, iss. 3, pp. 253–255.
7. Schaler L, Wingfield M. (2021) COVID-19 vaccine – can it affect fertility? *Ir J Med Sci*. doi: 10.1007/s11845-021-02807-9
8. Chen F. (2021) Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. *Hum Reprod*, vol. 37, iss. 1, pp. 5–13. doi: 10.1093/humrep/deab238