

*На правах рукописи*

**ЕРМАКОВА**  
Дарья Михайловна

**РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММ  
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
У ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

**Долгушина Наталия Витальевна** - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;

**Менжинская Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

**Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России;

**Гзгзян Александр Мкртчичевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Минобрнауки России.

**Ведущая организация:**

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России.

Защита состоится 21.02.2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Ermakova%20DM-disser.pdf?1397161437>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Е.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2), была выявлена в четвёртой декаде 2019 года. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время зарегистрировано более 600 млн. случаев заражения SARS-CoV-2 и более 6,5 млн. летальных исходов от COVID-19 по всему миру [Информационная панель ВОЗ о COVID-19, 2022].

Считается, что инфицирование клеток человека SARS-CoV-2 в основном обеспечивается взаимодействием спайкового белка (S) вируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) на поверхности клеток [Lu R. et al., 2020; Yan R. et al., 2020] при участии трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) [Matsuyama S. et al., 2020; Zang R. et al., 2020] или с мембранным белком бацигином [Henarejos-Castillo I. et al., 2020].

Обнаружен достаточно высокий уровень экспрессии генов рецепторов SARS-CoV-2 во многих органах и тканях женской репродуктивной системы [Qi J. et al., 2021], а именно в ткани яичников, ооцитах, матке, влагалище, плаценте [GeneCards: the human gene database.; Li K. et al., 2020]. В малочисленных исследованиях, направленных на выявление рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 и вирусных частиц в тканях и секретах репродуктивных органов, получены разноречивые данные [Cui P. et al., Scorzolini L. et al., 2020; Demirel C. et al., 2021; Barragan M. et al., 2021].

Тем не менее, женская репродуктивная система считается потенциальной мишенью для воздействия SARS-CoV-2 [Bechmann N. et al., 2022]. Некоторые исследователи демонстрируют изменения менструального цикла по типу олигоменореи или опсоменореи [Li K. et al., 2021] и снижение овариального резерва (СОР) [Ding T. et al., 2021] у женщин после COVID-19.

Согласно имеющимся научным данным, постковидный синдром ассоциируется с разными патологическими состояниями, одним из его проявлений может быть нарушение репродуктивной функции [Bechmann N. et al., 2022]. Описаны единичные случаи развития преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) [Madaan S. et al., 2021] и бесплодия у пациенток с COVID-19 в анамнезе [Wilkins J. et al., 2021].

Вопрос о влиянии COVID-19 на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) изучен мало и требует проведения дальнейших исследований [Wang M. et al., 2021; Goeckenjan M., 2022]. Высказана гипотеза о зависимости результатов программ ВРТ от времени, прошедшего с момента заболевания COVID-19 [Youngster M. et al., 2022]. Кроме того, у женщин, инфицированных SARS-CoV-2, отмечается повышенный риск акушерских осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш и преждевременные роды [Mullins E. et al., 2022; Balachandren N. et al., 2022].

Показана способность SARS-CoV-2 вызывать у предрасположенных пациентов чрезмерную активацию иммунной системы и запуск аутоиммунных процессов, приводящих к функциональным нарушениям органов и систем [Kuri-Cervantes L. et al., 2020; Lucas C. et al., 2020] и возможному развитию мультиорганного аутоиммунного поражения [Mohkhedkar M. et al., 2021]. В ряде исследований демонстрируется высокая распространённость некоторых видов аутоантител у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, или с постковидным синдромом, а именно антинуклеарных антител (АНА), антител к кардиолипину (анти-КЛ), к  $\beta$ 2-гликопротеину-I (анти- $\beta$ 2-ГП-I), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) [Sacchi M. et al., 2021; Wang E. et al., 2021].

В настоящее время известна ассоциация аутоантител разной специфичности с развитием гинекологических заболеваний, таких как ПНЯ, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, а также акушерских осложнений, в частности, преэклампсии и привычного выкидыша [Forges T. et al., 2001; Monnier-Matarese G. et al., 2003; Barbarino P. et al., 2004]. Кроме того, рассматривается потенциальная возможность негативного влияния аутоиммунных процессов на репродуктивные исходы программ ВРТ [Deroux A. et al., 2017; Chen X. et al., 2017].

Таким образом, изучение воздействия COVID-19 и возможных индуцированных им аутоиммунных процессов на репродуктивное здоровье женщин и реализацию программ ВРТ актуально, представляет большой научный и практический интерес.

## **Цель исследования**

Изучить влияние перенесенного COVID-19 разной степени тяжести на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста.

## **Задачи исследования**

1. Представить клинико-anamnestическую характеристику пациенток, перенесших COVID-19 разной степени тяжести, и выявить факторы риска, предрасполагающие к развитию заболевания COVID-19.

2. Определить и сравнить параметры овариального резерва и менструальной функции у женщин репродуктивного возраста до (ретроспективно) и после (проспективно) COVID-19 с учётом тяжести перенесённого заболевания.

3. Оценить исходы программ ВРТ (ЭКО, ИКСИ) (число полученных ооцит-кумулюсных комплексов, число зрелых ооцитов (МII), частоту фертилизации ооцитов, параметры раннего эмбриогенеза, частоту наступления беременности, родов живым ребенком, самопроизвольного выкидыша) у пациенток, перенесших COVID-19 разной степени тяжести.

4. Определить и сравнить титр и частоту выявления аутоантител различной специфичности у пациенток, перенесших COVID-19 разной степени тяжести.

5. Оценить связь аутоантител разных видов с параметрами оогенеза и эмбриогенеза, клиническими исходами программ ВРТ и ранними осложнениями беременности.

6. Разработать практические рекомендации по подготовке пациенток к программам ВРТ, а также их проведению с учётом возможного негативного влияния COVID-19 и аутоиммунного фактора на репродуктивную функцию женщин.

## **Научная новизна**

У пациенток репродуктивного возраста определены факторы риска заболевания COVID-19 и прогноза тяжести его течения.

У пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста оценено влияние COVID-19 разной степени тяжести на параметры овариального резерва и менструального цикла.

Исследованы параметры оогенеза, эмбриогенеза, исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток, перенесших COVID-19 разной степени тяжести, изучен широкий спектр аутоантител разной специфичности, оценено влияние COVID-19 и персистирующих в постковидном периоде аутоантител на репродуктивные исходы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Предложена модель предикции тяжести заболевания COVID-19 для пациенток репродуктивного возраста.

Выявлен высокий риск снижения овариального резерва у пациенток позднего репродуктивного возраста, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме, в связи с чем рекомендуется сохранение генетического материала путём банкирования ооцитов или эмбрионов в ситуации отложенного материнства.

Выявлены возможные нарушения оогенеза и эмбриогенеза, осложнения течения беременности на ранних сроках у женщин, перенесших COVID-19 разной степени тяжести, с различным интервалом времени от заболевания до вступления в цикл ВРТ, определены способные повлиять на их развитие виды аутоантител.

Разработаны практические рекомендации по планированию беременности с учётом степени тяжести и давности перенесённого COVID-19, участия аутоиммунного фактора в развитии нарушений фертильности и осложнений беременности на ранних сроках, а также алгоритм ведения пациенток, планирующих беременность и имеющих в анамнезе COVID-19.

### **Методология и методы исследования**

Исследование было проведено на базе лаборатории клинической иммунологии (заведующая – д.м.н. Л.В. Кречетова), ведение пациентов осуществлялось на базе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова института репродуктивной медицины (заведующая – д.м.н., профессор Е.А. Калинина) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих).

В исследование было включено 240 пациенток, проходивших лечение с помощью программ ВРТ в период с сентября 2020 года по декабрь 2021 года.

Пациентки были стратифицированы на 2 группы в зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе: группа 1 - пациентки, не болевшие ранее COVID-19 (n=105), группа 2 - пациентки, перенесшие COVID-19 (n=135) менее чем за 12 месяцев до вступления в программу ВРТ. Группа 2 была дополнительно стратифицирована на 2 подгруппы: подгруппа 2а - пациентки, перенесшие COVID-19 в легкой форме (n=85), подгруппа 2б - пациентки, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой форме (n=50).

Критериями включения в исследование явились: возраст 18-40 лет, подписанное информированное добровольное согласие (ИДС) на участие в исследовании, нормальные параметры овариального резерва (ОР) (уровень антимюллерова гормона (АМГ)  $\geq 1,2$  нг/мл, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)  $< 12$  мМЕ/мл, количество антральных фолликулов (КАФ)  $\geq 5$  в обоих яичниках). Критериями невключения в исследование были: вакцинация от COVID-19 в анамнезе, противопоказания к ВРТ, морбидное ожирение (ИМТ  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup>), программы с донорскими ооцитами/эмбрионами и суррогатное материнство, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, системные заболевания соединительной ткани, ревматические болезни, онкологические заболевания любой этиологии. Критериями исключения из исследования были осложнения программ ВРТ.

Также была сформирована группа 3 (n=41) из женщин, переболевших COVID-19, не страдающих бесплодием, с известными параметрами овариального резерва до перенесенной инфекции.

Критериями включения в группу 3 были: возраст 18-40 лет, подписанное ИДС на участие в исследовании, сохраненная менструальная функция, наличие данных о гормональном статусе (АМГ, ФСГ) и КАФ, полученных в пределах 6 месяцев до дебюта COVID-19). Критериями невключения были: вакцинация от COVID-19 в анамнезе, СОР до дебюта COVID-19 (АМГ  $< 1,2$  нг/мл, КАФ  $< 5$ ), период беременности и лактации, тяжелые соматические и инфекционные заболевания, влияющие на ОР.

COVID-19 легкой и среднетяжелой степени был диагностирован в соответствии с критериями, приведенными во «Временных методических рекомендациях. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» 2021 года.

Все пациентки программ ВРТ были обследованы и пролечены в соответствии клиническими рекомендациями «Женское бесплодие» (2021 г.).

Оценка параметров ОР (уровень ФСГ, АМГ в сыворотке крови на 2-5 день менструального цикла и КАФ, определенное с помощью ультразвукового исследования (УЗИ)), исследование уровня аутоантител у пациенток, страдающих бесплодием, проводилось не более чем за 1 месяц до вступления в программу ВРТ. У данных пациенток были оценены исходы программ ВРТ, частота развития осложнений беременности и частота живорождения. У женщин, не страдающих бесплодием, с известными характеристиками ОР и менструальной функции до COVID-19 данные параметры были определены повторно после COVID-19 с последующей оценкой их динамики. Интервал между измерениями не превышал 12 месяцев.

Специальные методы исследования включали определение с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) IgG-антител к SARS-CoV2 (НПО «Диагностические системы», Россия), антифосфолипидных антител (АФА) классов М и G к кардиолипину (анти-КЛ),  $\beta$ 2-гликопротеину-1 (анти- $\beta$ 2-ГП-1), аннексину V (анти-АнV), фосфатидилсерину (анти-ФС) (ORGENTEC Diagnostika, Германия), фосфатидилэтаноламину (анти-ФЭ), комплексу фосфатидилсерин/ протромбин (анти-ФС/ПТ) (AESKU Diagnostics, Германия), антител (АТ) класса G к C1q; АТ к ядерным антигенам (АГ) класса G, а именно антинуклеарных антител (АНА), АТ к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), рибонуклеопротеину RNP-70 (анти-RNP-70), к антигенам SS-A(Ro) (анти Ro/SS-A) и SS-B(La) (анти-La/SS-B); АТ к АГ щитовидной железы класса G, а именно к тиреоглобулину (анти-ТГ), тиреопероксидазе (анти-ТПО) (ORGENTEC Diagnostika, Германия), к рецептору ТТГ (анти-рТТГ) (Medipan GmbH, Германия); АТ класса G к трофобласту (анти-ТБ), зоне пеллюцида (анти-ZP) (QAYEE-BIO for Life Science, Китай), овариальным АГ (анти-ОВ) (DRG, Германия); АТ классов М и G к ФСГ (анти-ФСГ), прогестерону (анти-ПГ), ангиотензинпревращающему ферменту (анти-АСЕ2) с использованием реагентов для ИФА ООО «ХЕМА» (Россия).

Овариальную стимуляцию проводили по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ), препаратами рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и/или содержащими лютеинизирующий гормон (ЛГ). Гонадотропины вводились со 2-3-го дня менструального цикла, ант-ГнРГ - с



момента достижения лидирующим фолликулом диаметра 14 мм до дня введения триггера овуляции (ТО), назначаемом при достижении лидирующим фолликулом диаметра 19 мм. В качестве ТО использовался хорионический гонадотропин (ХГ) в дозе 8000 - 10000 МЕ или комбинация ХГ с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона ( $\alpha$ -ГнРГ). Трансвагинальная пункция фолликулов (ТВП) проводилась под УЗ-контролем через 36 часов после введения ТО. Все зрелые ооциты подвергались оплодотворению методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Морфологическую оценку эмбрионов по классификации Гарднера и перенос эмбриона (ПЭ) в полость матки осуществляли на 5-е сутки культивирования. Поддержка посттрансферного периода проводилась путем назначения препаратов прогестерона или дидрогестерона. Наступление беременности определялось по уровню  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови через 14 дней после ПЭ.  $>20$  МЕ/л. Клиническая беременность регистрировалась через 21 день после ПЭ при визуализации плодного яйца в полости матки по данным УЗИ.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы «Statistica V10» (StatSoft Inc., США). При распределении данных, отличном от нормального, вычислялись медианы с интерквартильным размахом (Me(Q25-Q75)), применялись методы и показатели непараметрической статистики, критерий знаков (Sign тест), коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения связанных бинарных данных в одной группе использовался критерий Мак-Немара. Различия между статистическими величинами считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Заболевание COVID-19 может оказывать негативное влияние на овариальный резерв у женщин, наиболее выраженное у пациенток позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет), перенесших COVID-19 в более тяжёлой форме.

2. COVID-19, перенесенный менее чем за 12 месяцев до вступления в программу ВРТ, в среднетяжёлой форме, может оказывать негативное влияние на число и качество полученных эмбрионов и репродуктивные

исходы, увеличивая риск самопроизвольного прерывания беременности в сроке до 12 недель в 4,8 раза.

3. В развитие нарушений оогенеза, эмбриогенеза и осложнений беременности после перенесенного COVID-19 может вовлекаться аутоиммунный механизм. В постковидном периоде выявляется повышение сывороточного уровня некоторых антифосфолипидных антител, которое коррелирует со снижением числа полученных ооцитов и зигот и ассоциируется с ранним самопроизвольным выкидышем. У женщин с повышением выше референсных значений уровня 3-х и более видов аутоантител одновременно отмечается снижение частоты наступления беременности и живорождения.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал в постановке цели и задач исследования, разработке его дизайна, анализе данных научной литературы по теме исследования, лично осуществлял ведение пациенток, забор и подготовку биологического материала к лабораторным исследованиям. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, сформирована база клинико-лабораторных данных, выполнена статистическая обработка полученных результатов и подготовка их к опубликованию.

### **Апробация материалов диссертации**

Материалы диссертации представлены на 3-м Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2021); Российском научно-практическом конгрессе «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте» (Москва, 2021); онлайн конференции «Сложный пациент программ ВРТ: неординарные решения» (2021); 16-м Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2022); XXVIII Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно–поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2022); XV Региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» и Пленуме Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2022); XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2022).

Работа обсуждена на межклинической конференции 12.10.2022 г. и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 10 от 24.10.2022 г.).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в работу научно-поликлинического отделения, отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 7 рисунками, состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложений. Библиографический указатель включает 40 работ отечественных и 370 - зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

На 1м этапе исследования у 41 пациентки (группа 3) были проанализированы параметры ОР и менструального цикла до и после заболевания COVID-19 с интервал между измерениями не более 12 месяцев.

У 31 пациентки COVID-19 протекал в легкой (подгруппа 3а), у 10 - в среднетяжелой форме (подгруппа 3б). Пациентки, перенесшие COVID-19 в более тяжелой форме, были старше, имели более высокий ИМТ, чаще страдали избыточной массой тела и ожирением, имели более высокую соматическую заболеваемость (Таблица 1), что согласуется с данными предыдущих исследований [Chen N. et al., 2020; Henderson L. et al., 2020].

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациенток с известными параметрами ОР до и после COVID-19 разной тяжести

Параметр	Подгруппа 3а, n=31	Подгруппа 3б, n=10	Значение p
Возраст, лет*	32 (27-41)	42 (35-44)	<b>0,038</b>
Возраст >35 лет**	14 (45,2%)	6 (60%)	0,414
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	21,9 (19,8-24,2)	28,5 (24,5-30,5)	<b>0,005</b>
ИМТ≥25 кг/м <sup>2</sup> **	7 (22,6%)	7 (70%)	<b>0,020</b>
Гинекологические заболевания	3 (9,7%)	2 (20%)	0,385
Сердечно-сосудистые заболевания**	0	1 (10%)	<b>0,074</b>
Хронические заболевания легких**	0	2 (20%)	<b>0,010</b>
Хронические заболевания ЖКТ**	2 (6,4%)	1 (10%)	0,707
ЛОР-заболевания**	6 (19,3%)	1 (10%)	0,494
Аллергические заболевания**	5 (16,3%)	0	0,175

Примечание: \*Me(Q25-Q75), тест Манна-Уитни, \*\*абс (%),  $\chi^2$ -тест, ИМТ – индекс массы тела, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Не отмечено изменений характеристик менструального цикла в общей группе и в подгруппах пациенток раннего (РРВ) ( $\leq 35$  лет, n=21) и позднего (>35 лет, n=20) репродуктивного возраста (ПРВ). При этом в общей группе женщин обнаружено значимое повышение ФСГ, снижение АМГ и КАФ (Таблица 2).

Таблица 2. Параметры ОР и менструальной функции у пациенток до и после COVID-19 (n=41)

Параметр	До заболевания	После заболевания	Значение p
ФСГ, МЕ/л*	6,8 (4,7-8,1)	8,3 (5,1-10,5)	<b>&lt;0,0001</b>
Число женщин с ФСГ $\geq 12$ МЕ/л**	0	10 (24,4%)	-
АМГ, нг/мл*	2,7 (1,9-3,5)	2,1 (1,1-2,8)	<b>0,010</b>
Число женщин с АМГ <1,2 нг/мл**	2 (4,8%)	11 (26,8%)	<b>0,016</b>
КАФ*	10 (7-12)	8 (6-10)	<b>&lt;0,0001</b>
Число женщин с КАФ <5**	4 (9,7%)	10 (24,4%)	<b>0,0002</b>
Длина менструального цикла, дней*	27 (30-33)	27 (29-31)	0,498
Продолжительность менструации, дней*	4 (5-5)	4 (5-6)	0,256

Примечание: \*Me(Q25-Q75), Sign тест, \*\* абс (%), критерий Мак-Немара,

При стратификации пациенток по возрасту было выявлено, что изменения параметров ОР после перенесенного COVID-19 наблюдаются только в подгруппе пациенток РРВ (Таблица 3), что не противоречит данным других исследователей [Ding T. et al., 2021].

Таблица 3. Параметры ОР и менструальной функции у пациенток ПРВ до и после COVID-19 (n=20)

Параметр	До заболевания	После заболевания	Значение р
ФСГ, МЕ/л*	8,2 (7,1-8,7)	11,5 (10,2-13,7)	<b>&lt;0,0001</b>
Число женщин с ФСГ $\geq$ 12 МЕ/л**	0	10 (50%)	-
АМГ, нг/мл*	1,9 (1,4-2,7)	1,1 (0,4-1,8)	<b>0,002</b>
Число женщин с АМГ < 1,2 нг/мл**	2 (10%)	11 (55%)	0,077
КАФ*	6,5 (6-8)	5 (3-6)	<b>0,0005</b>
Число женщин с КАФ < 5**	4 (20%)	10 (50%)	<b>0,025</b>
Длина менструального цикла, дней*	32 (27,5-33,5)	28 (27-32)	0,479
Продолжительность менструации, дней*	5 (4-6)	5 (4-5)	0,646

Примечание: \*Ме(Q25-Q75), Sign тест, \*\* абс (%), критерий Мак-Немара.

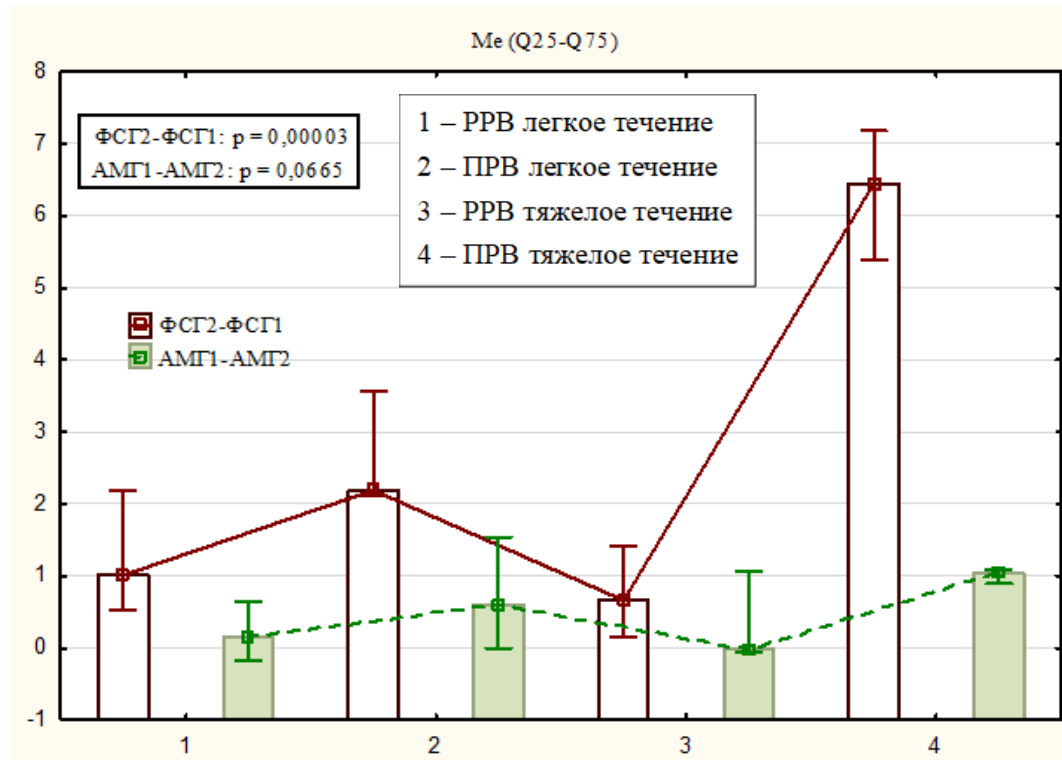
У женщин, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме (подгруппа 3б), наблюдались более низкие значения АМГ и КАФ и более высокие значения ФСГ по сравнению с женщинами, перенесшими COVID-19 в легкой форме (подгруппа 3а) (Таблица 4).

Таблица 4. Параметры ОР и менструальной функции у пациенток после заболевания COVID-19 с учетом тяжести его течения

Параметры	Подгруппа 3а, n=31	Подгруппа 3б, n=10	Значение р
АМГ, нг/мл	2,11 (1,50-2,84)	0,49 (0,20-5,32)	0,117
ФСГ, МЕд/мл	8,34 (5,54-10,23)	13,49 (6,98-14,56)	<b>0,057</b>
КАФ	8 (6-12)	3 (2-10)	<b>0,036</b>
Длина цикла, дней	29 (27-31)	29,5 (27-33)	0,574
Длительность менструации, дней	5 (4-6)	5 (4-5)	0,616

Примечание: Ме (Q25-Q75), тест Манна-Уитни.

При одновременной оценке влияния тяжести инфекции и возраста на изменение параметров ОР было выявлено, что у пациенток ПРВ с более тяжелой формой инфекции отмечалось максимальное СОР, при этом менструальный цикл значимо не изменялся (Рисунок 1).



**Рис. 1.** Изменение параметров ОР у пациенток PРВ и ПРВ после COVID-19 разной степени тяжести.

Были сформированы подгруппы в зависимости от значений уровня  $\Delta$ ФСГ,  $\Delta$ АМГ и  $\Delta$ КАФ выше и ниже медианы путем присвоения баллов каждому из уровней и их суммирования. Подгруппу с нормальным овариальным резервом составили 20 пациенток с суммой баллов ниже медианы, подгруппу с СОР - 21 пациентка с суммой баллов выше медианы. Помимо тяжести COVID-19 на СОР оказывали влияние более старший возраст пациенток и более высокий ИМТ (Таблица 5).

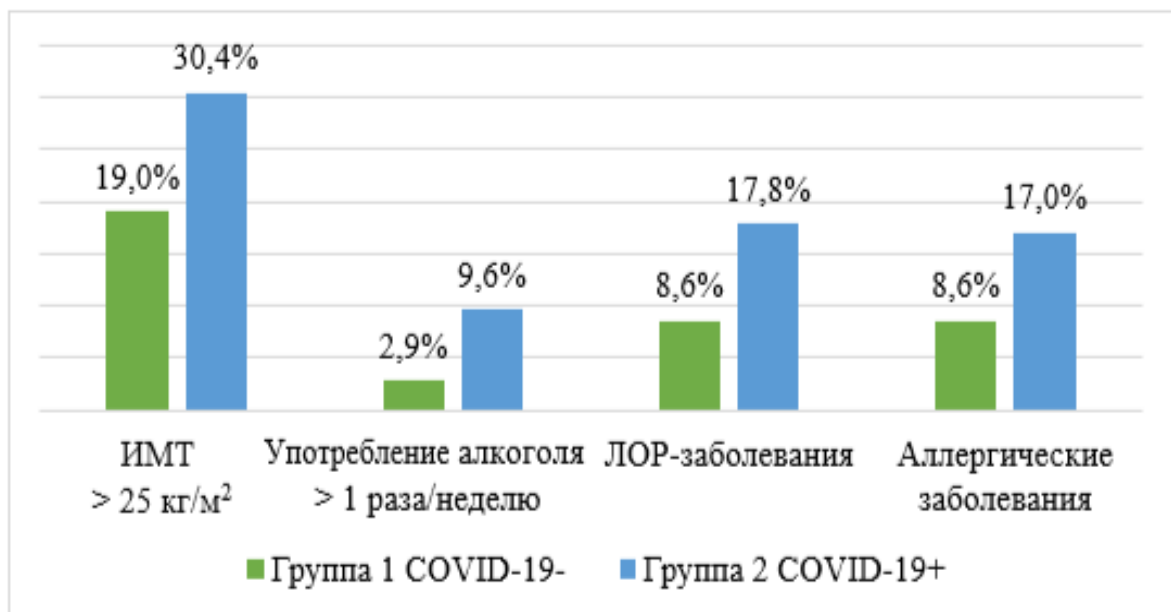
**Таблица 5.** Параметры, оказывающие влияние на снижение овариального резерва у пациенток, перенесших COVID-19

Параметры	Подгруппа с нормальным ОР, n=20	Подгруппа со СОР, n=21	Значение p
Возраст, лет*	30 (25-35)	42 (41-44)	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	21,4 (19,1-23,3)	25,4 (21,9-28,7)	0,009
Среднетяжелое течение COVID-19, абс (%)**	2 (10%)	8 (38,1%)	0,036

Примечание: \*Me (Q25-Q75), тест Манна-Уитни; \*\*  $\chi^2$ -тест.

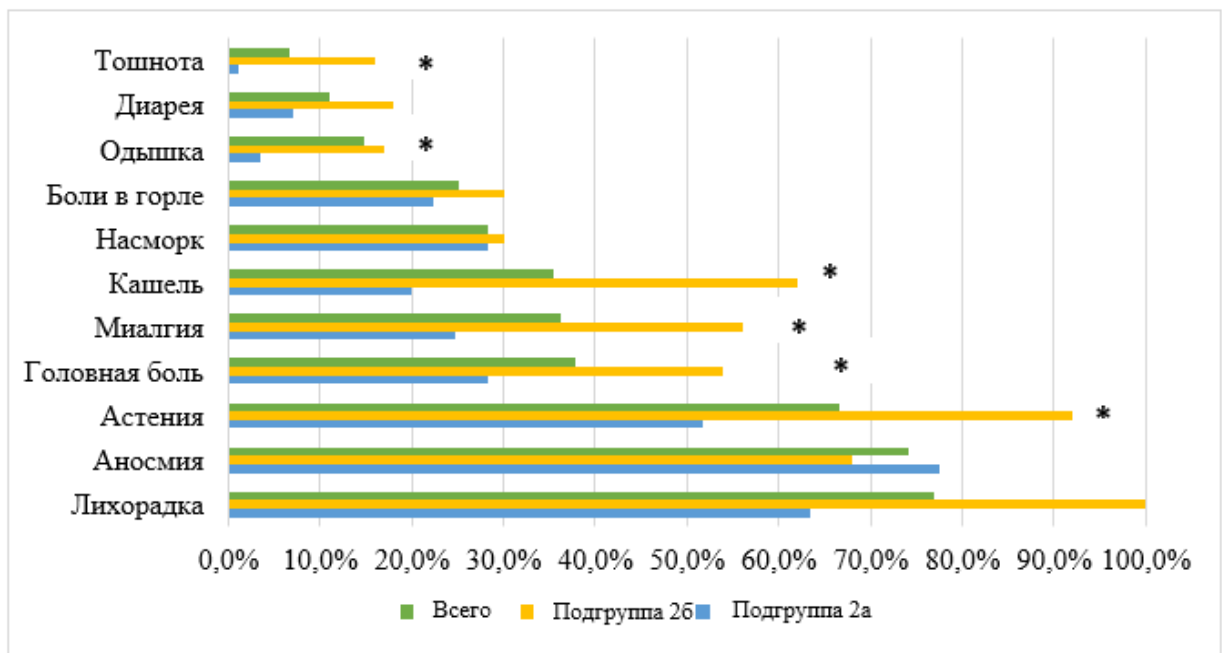
Показатель  $OШ_{кор}$  снижения ОР в зависимости от тяжести COVID-19 и возраста составил 5,7 (95% ДИ = 1,2; 27,3,  $p < 0,05$ ). Т.е. у пациенток ПРВ со среднетяжелым течением COVID-19 шансы СОР были выше в 5,7 раз, чем у более молодых женщин, перенесших COVID-19 в более легкой форме.

На 2-м этапе исследования у 240 пациенток с бесплодием были проанализированы исходы программ ВРТ в зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе. Средний возраст пациенток составил 34 (30-36) года в группе 1 (не болевших COVID-19) и 34 (31-37) года в группе 2 (переболевших COVID-19) ( $p = 0,396$ ). Пациентки были сопоставимы по частоте гинекологических заболеваний, таких как эндометриоз, миома матки, хронический эндометрит и сальпингоофорит, длительности бесплодия и числу попыток ЭКО, частоте привычного выкидыша в анамнезе. Гравидарность и паритет были одинаково низкими в группах пациенток, не болевших и болевших COVID-19 в легкой (подгруппа 2а) и среднетяжелой (подгруппа 2б) форме. Пациентки, перенесшие COVID-19, отличались от неболевших пациенток более высоким ИМТ, более частым приемом алкоголя, большей распространенностью заболеваний ЛОР-органов и аллергических заболеваний. Данные факторы риска были учтены в создании модели прогноза заболеваемости COVID-19 (Рисунок 2). Различий в уровне гормонов у пациенток выявлено не было.



**Рис. 2.** Факторы риска заболевания COVID-19,  $p < 0,05$ .

Длительность клинических проявлений COVID-19 в среднем составила 10 (6-14) дней (от одного до 60 дней), в подгруппе 2а (легкая форма COVID-19) - 10 (5-14) дней, а в подгруппе 2б (среднетяжелая форма COVID-19) – 10 (7-14) дней ( $p=0,142$ ). Среди клинических проявлений преобладали: лихорадка – у 104 (77%), снижение обоняния - у 100 (74,1%), общая слабость - у 90 (66,7%), головная боль - у 51 (37,8%), миалгия - у 49 (36,3%), кашель - у 48 (35,5%), насморк – у 39 (28,9%), боли в горле – у 34 (25,2%), одышка - у 20 (14,8%), диарея – у 15 (11,1%), тошнота – у 9 (6,7%). Пневмония по данным компьютерной томографии (КТ-1 или КТ-2) была диагностирована у 15 пациенток (Рисунок 3). Все пациентки находились на амбулаторном лечении.



**Рис. 3.** Клинические симптомы COVID-19 у пациенток в зависимости от тяжести его течения (\* $p<0,05$ ).

Специфические противовирусные антитела к SARS-CoV-2 не выявлялись у не болевших COVID-19 пациенток группы 1, в группе 2 после COVID-19 наблюдался высокий уровень антител с ИП 6,08 (2,80-10,79) ( $p<0,0001$ ), в подгруппе 2а – 6,06 (2,88-10,53), в подгруппе 2б – 6,39 (2,80-11,43) ( $p>0,05$  при сравнении подгрупп 2а и 2б).

Значимых различий в схеме применения препаратов для овариальной стимуляции не было выявлено. Параметры сперматогенеза, оогенеза и раннего эмбриогенеза также не отличалась в группах сравнения (Таблица 6).



Таблица 6. Особенности гаметогенеза и эмбриогенеза у пациентов программ ВРТ

Параметр	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		Значение p***
		Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
Нормозооспермия**	33 (31,4%)	49 (36,3%)		0,430
		30 (35,3%)	19 (38%)	0,696
Число зрелых ооцитов*	8 (5-11)	7 (4-11)		0,262
		7 (4-10)	7 (5-12)	0,367
Число зигот*	6 (4-9)	6 (4-10)		0,375
		6 (4-9)	6 (4-10)	0,443
Число бластоцист*	3 (1-5)	3 (1-5)		0,324
		3 (1-5)	3 (1-6)	0,513
Уровень бластуляции*	0,50 (0,33-0,66)	0,50 (0,25-0,71)		0,980
		0,50 (0,25-0,75)	0,54 (0,30-0,66)	0,948
Число бластоцист отличного качества*	1 (0-3)	1 (0-2)		0,188
		1 (0-2)	1 (0-2)	0,235

Примечание: \*Me(Q25-Q75), тест Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса, \*\*abc (%),  $\chi^2$ -тест \*\*\* - уровень значимости при сравнении двух и трех групп.

При анализе зависимости параметров оогенеза и эмбриогенеза от интервала времени, прошедшего с момента COVID-19 до ТВП было показано, что параметр отношения числа бластоцист плохого качества (категория С) к общему числу бластоцист был значимо выше у пациенток, перенесших COVID-19 менее чем за 6 месяцев до проведения ТВП, по сравнению с пациентками с большей давностью заболевания (Таблица 7). Между этими показателями была выявлена значимая обратная корреляционная связь ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,011$ ). При оценке клинических исходов программ ВРТ было показано, что частота наступления беременности (ЧНБ) была одинаковой в 3-х группах наблюдения. В подгруппе 2б отмечалась самая высокая частота самопроизвольных прерываний беременности до 12 недель. Показатель ОШ для самопроизвольного выкидыша при сравнении подгруппы 2б с группой 1 составил 4,8 (95% ДИ=1,10; 20,52,  $p=0,031$ ). При этом число женщин с привычным выкидышем в анамнезе в группах сравнения не различалось. Всего был рожден 61 ребенок: 27 детей от пациенток, не болевших COVID-19 до проведения ВРТ, и 34 ребенка от пациенток, переболевших COVID-19 до проведения ВРТ (8 – из двоен), из них 17 – от пациенток, переболевших COVID-19 в среднетяжелой форме (Рисунок 4).

Таблица 7. Особенности эмбриогенеза в зависимости от интервала времени, прошедшего с момента COVID-19 до ТВП

Параметр	Подгруппа >180 дней, n=50	Подгруппа ≤180 дней, n=85		Значение p**
		Подгруппа 61-180 дней, n=65	Подгруппа ≤60 дней, n=20	
Число зигот*	5,5 (3-9)	6 (4-10)		0,194
		6 (4-10)	6 (4-9)	0,422
Число бластоцист*	3 (1-5)	3 (1-5)		0,456
		3 (1-6)	3 (1-4)	0,535
Уровень бластуляции*	0,50 (0,25-0,68)	0,54 (0,30-0,71)		0,655
		0,58 (0,33-0,70)	0,40 (0,25-0,75)	0,830
Число бластоцист отличного качества*	1 (0-2)	1 (0-2)		0,665
		1 (0-2)	1 (0-2)	0,894
Отношение числа бластоцист отличного качества к общему числу бластоцист*	0,32 (0,0-0,66)	0,33 (0,0-0,60)		0,998
		0,33 (0,0-0,60)	0,50 (0,0-0,66)	0,598
Число бластоцист плохого качества*	1 (0-2)	1 (1-2)		0,075
		1 (1-2)	1 (0,5-1,5)	0,118
Отношение числа бластоцист плохого качества к общему числу бластоцист*	0,18 (0,0-0,4)	<b>0,37 (0,14-0,71)</b>		<b>0,006</b>
		0,37 (0,14-0,71)	0,35 (0,10-0,70)	<b>0,021</b>

Примечание: \* - Me(Q25-Q75), тест Манна-Уитни или Краскелла-Уоллиса; \*\* - уровень значимости при сравнении двух и трех групп.

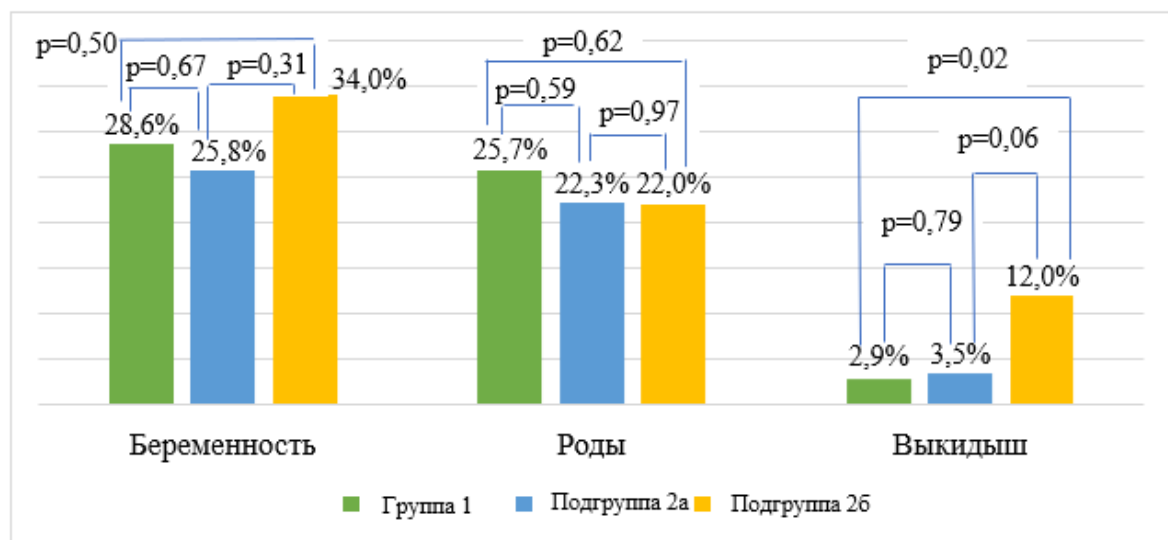


Рис. 4. Результаты программ ВРТ в исследуемых группах.

На 3-м этапе исследования, были определены сывороточные уровни аутоиммунных антител и изучена их связь с тяжестью перенесенного COVID-

19 и исходами программ ВРТ. Было выявлено, что в группе 2 доля пациенток с повышенным уровнем анти-ФЭ IgG (у 5,9%) и анти-АнV IgG (у 20,7%) была значимо выше, чем в группе 1 (у 0,95% и 9,5%), при этом средний уровень анти-ФЭ IgG также был выше в группе 2, особенно в подгруппе 2б.

Кроме того, средний уровень анти-ZP, анти-pТТГ и анти-ТГ IgG-антител и частота повышения уровня анти-pТТГ IgG-антител также были значимо больше в группе 2 по сравнению с группой 1 (Таблица 8).

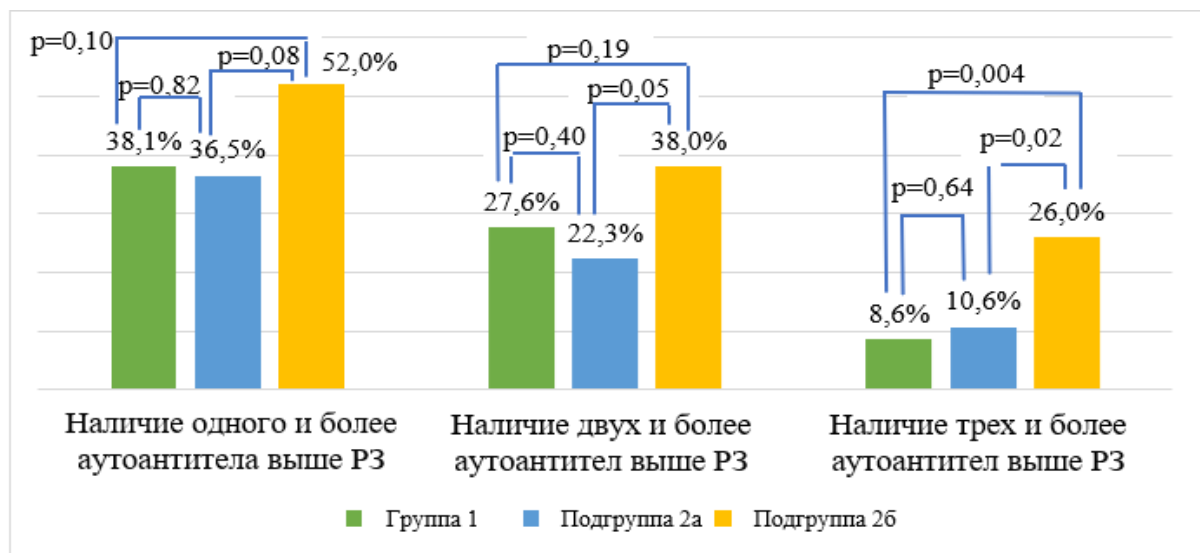
**Таблица 8. Частота повышения сывороточного уровня аутоиммунных антител выше референсных значений**

Параметр	Референсные значения	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		Значение p***
			Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
анти-АнV IgG*	<5 Ед/мл	2,88 (2,26- 3,94)	3,37 (2,13 – 4,65)		0,190
			3,37 (2,20-4,95)	3,23 (2,00-4,58)	0,253
анти-АнV IgG**	<5 Ед/мл	10 (9,5%)	28 (20,7%)		<b>0,018</b>
			20 (23,5%)	8 (16%)	<b>0,031</b>
анти-ФЭ IgG*	<12 Ед/мл	3,63 (2,96-4,80)	4,78 (3,27 – 6,82)		<b>0,0005</b>
			4,39 (3,20-5,89)	5,20 (3,74-7,93)	<b>0,0007</b>
анти-ФЭ IgG**	<12 Ед/мл	1 (0,95%)	8 (5,9%)		<b>0,045</b>
			5 (5,9%)	3 (6%)	0,132
анти-ФС/ПТ IgM*	<12 Ед/мл	1,72 (1,10 – 3,28)	2,39 (1,47 – 3,58)		<b>0,009</b>
			2,39 (1,53-3,73)	2,33 (1,28-3,55)	<b>0,027</b>
анти-ФС/ПТ IgG*	<12 Ед/мл	4,24 (3,00 – 5,36)	3,38 (2,28 – 5,31)		<b>0,027</b>
			3,43 (2,32-5,48)	3,02 (2,24-5,11)	0,057
анти-ZP IgG*	<250 нг/мл	105,64 (67,53-130,80)	124,49 (75,11 – 147,50)		<b>0,004</b>
			124,49 (74,76-148,73)	124,39 (15,55-139,04)	<b>0,015</b>
анти-pТТГ IgG*	≤1 МЕ/л	0,49 (0,28 – 0,96)	0,76 (0,41 – 1,16)		<b>0,002</b>
			0,83 (0,43 – 1,21)	0,68 (0,37 – 1,02)	<b>0,004</b>
анти-ТГ IgG*	<100 МЕ/мл	9,13 (4,13-27,22)	18,18 (6,84 – 36,98)		<b>0,008</b>
			20,6 (6,29 – 35,81)	17,85 (7,97 – 37,67)	<b>0,026</b>
анти-pТТГ IgG**	≤1,0 МЕ/л	23 (21,9%)	48 (35,6%)		<b>0,021</b>
			34 (40%)	14 (28%)	<b>0,023</b>

Примечание: \*Ме (Q25-Q75), тест Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса;\*\*абс (%),  $\chi^2$ -тест; \*\*\* - уровень значимости при сравнении двух и трех групп.

При этом была выявлена значимая отрицательная корреляционная связь слабой силы между уровнем анти-ФЭ IgG и числом полученных зрелых ооцитов ( $r=-0,129$ ,  $p=0,045$ ) и числом полученных зигот ( $r=-0,132$ ,  $p=0,041$ ). Т.е. чем выше был уровень анти-ФЭ IgG, тем меньше было получено зрелых ооцитов и зигот.

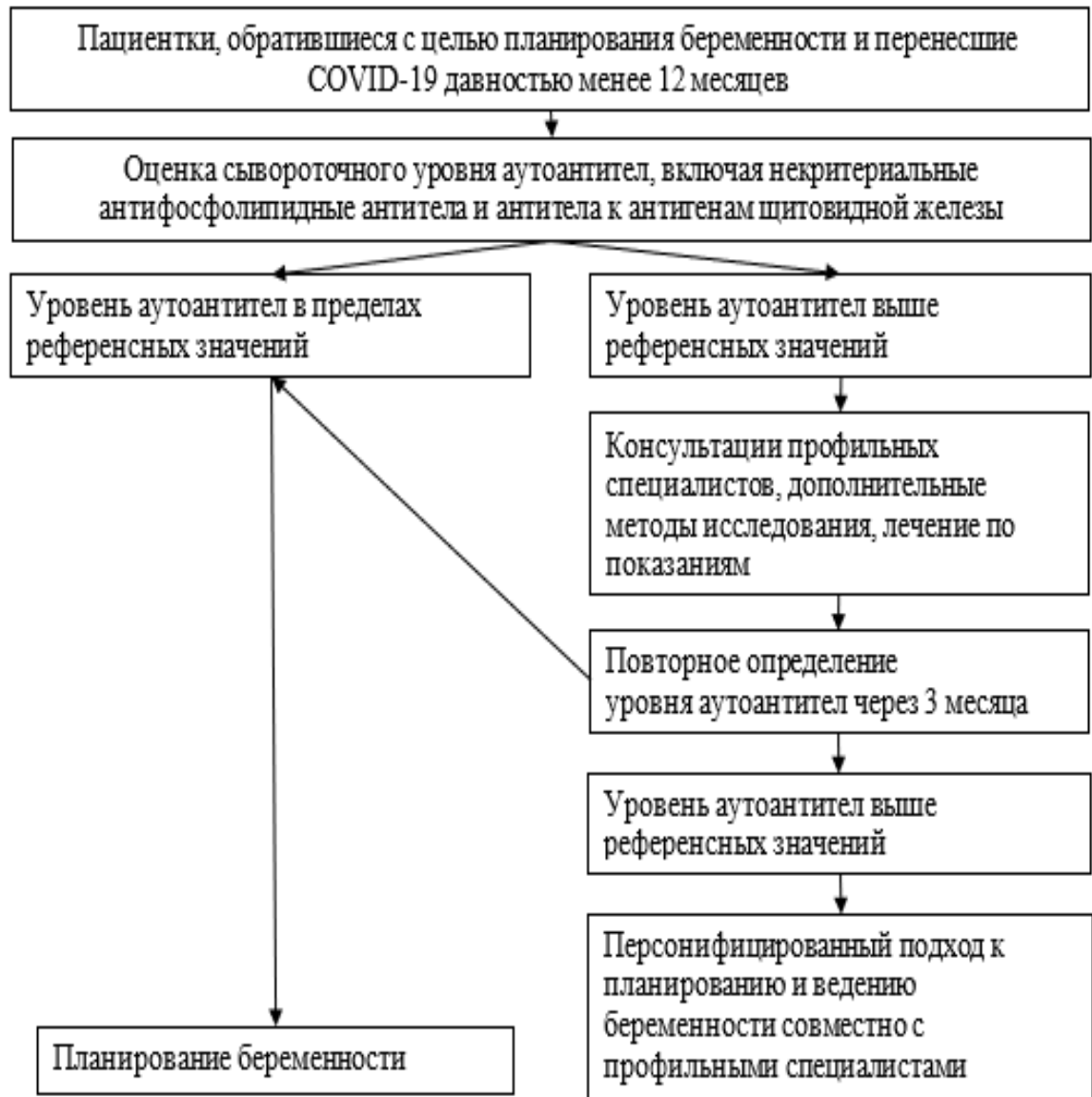
Был проведен анализ возможного влияния комбинаций аутоантител на репродуктивные исходы. Было показано, что частота выявления повышенного уровня 3-х и более видов аутоантител была максимальной в подгруппе 2б у пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме (Рисунок 5).



**Рис. 5.** Доля пациенток с разными комбинациями аутоантител с уровнем выше референсных значений в исследуемых группах.

При анализе исходов программ ВРТ у женщин с разными комбинациями аутоантител с уровнем выше РЗ установлено, что вероятность наступления беременности у женщин с наличием трех и более аутоантител разных видов была в 4,9 раза ниже (ОШ=4,9, 95% ДИ=1,48;16,5,  $p=0,01$ ), а вероятность родов в 5,2 раза ниже (ОШ=5,2, 95% ДИ=1,35;19,63,  $p=0,02$ ), чем у женщин без аутоантител. Таким образом, у пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме, наиболее часто выявляется комбинация из трех и более видов аутоантител с уровнем выше РЗ, которая ассоциируется с меньшей ЧНБ и частотой живорождения.

Полученные данные позволили сформировать следующий алгоритм ведения планирующих беременность пациенток (Рисунок 6).



**Рис. 6.** Алгоритм ведения пациенток, планирующих беременность, в условиях пандемии COVID-19.

## ВЫВОДЫ

1. К факторам риска COVID-19 у пациенток с бесплодием относятся: избыточная масса тела/ожирение (ОШ=1,8, 95% ДИ=1,01;3,4,  $p=0,047$ ), частый прием алкоголя (ОШ=3,6, 95% ДИ=1,07;16,2,  $p=0,049$ ), наличие хронических заболеваний ЛОР-органов (ОШ=2,3, 95% ДИ=1,04;5,4,  $p=0,044$ ) и аллергических заболеваний (ОШ=3,4, 95% ДИ=1,3;8,9,  $p=0,01$ ).

2. Заболевание COVID-19 в более тяжелой форме может оказать негативное влияние на овариальный резерв у женщин позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет), при этом вероятность снижения овариального резерва у них в 5,7 раз выше, чем у более молодых пациенток, перенесших COVID-19 в легкой форме (ОШ=5,7, 95% ДИ = 1,2;27,3,  $p<0,05$ ).

3. Исходы программ ВРТ (параметры оогенеза, эмбриогенеза, частота наступления беременности, частота живорождения) не различались у пациенток, переболевших и не болевших COVID-19, а также между пациентками, перенесшими COVID-19 разной степени тяжести.

4. У пациенток с временным интервалом от COVID-19 до цикла ВРТ менее 6 месяцев отмечалось более высокое отношение бластоцист плохого качества к общему числу бластоцист, чем у пациенток с временным интервалом более 6 месяцев. У пациенток, перенесших COVID-19 менее чем за 12 месяцев до вступления в программу ВРТ в более тяжелой форме, в 4,8 раза чаще наблюдались самопроизвольные прерывания беременности до 12 недель (ОШ=4,8, 95% ДИ=1,10; 20,52,  $p=0,031$ ), чем у не болевших COVID-19 пациенток.

5. У пациенток, перенесших COVID-19, отмечалась более высокая частота выявления IgG-антител к Ан V и ФЭ, а также более высокий средний уровень IgG-антител к ФЭ и IgM-антител к комплексу ФС/ПТ, чем у пациенток, не болевших COVID-19. При этом повышение уровня IgG-антител к ФЭ коррелировало со снижением числа полученных зрелых ооцитов ( $r=-0,129$ ,  $p=0,045$ ) и снижением числа полученных зигот ( $r=-0,132$ ,  $p=0,041$ ). Кроме того, у 3 из 6 пациенток с ранними самопроизвольными выкидышами выявлялись IgM-антитела к ФЭ и Ан V. Это может косвенно свидетельствовать о негативном влиянии некоторых антифосфолипидных антител, персистирующих после перенесенного COVID-19, на исходы программ ВРТ.

6. У пациенток, перенесших COVID-19, отмечался более высокий средний уровень IgG-антител к ZP, pТТГ и ТГ, а частота повышения уровня IgG-антител к pТТГ выше референсных значений была больше, чем у пациенток, не болевших COVID-19. Однако данные аутоантитела не коррелировали с параметрами оогенеза и эмбриогенеза.

7. Одновременное повышение выше референсных значений уровня 3-х и более видов аутоантител разной специфичности значительно чаще наблюдалось у пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме, и ассоциировалось с более низкой вероятностью наступления беременности и живорождения, соответственно, в 4,9 раза ниже (ОШ=4,9, 95% ДИ=1,48;16,5,  $p=0,01$ ) и в 5,2 раза ниже (ОШ=5,2, 95% ДИ=1,35;19,63,  $p=0,02$ ), чем у пациенток без аутоантител.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациенткам репродуктивного возраста, имеющим факторы риска заболевания COVID-19, такие как избыточная масса тела либо ожирение, частое употребление алкоголя, хронические ЛОР и аллергические заболевания, ввиду высокой вероятности заболевания данной инфекцией в период беременности перед её планированием должны быть даны следующие рекомендации: нормализация массы тела, отказ от алкоголя, лечение хронических заболеваний.

2. Пациенткам, откладывающим планирование беременности на поздний репродуктивный возраст (старше 35 лет), в случае наличия риска заболевания COVID-19 в более тяжелой форме должны быть даны рекомендации по сохранению генетического материала путём банкирования ооцитов либо эмбрионов, так как у пациенток позднего репродуктивного возраста, перенесших COVID-19 в более тяжелой форме, имеется высокий риск снижения овариального резерва под влиянием перенесенной инфекции.

3. Пациенткам, перенесшим COVID-19 давностью менее 12 месяцев, в более тяжелой форме, при планировании беременности рекомендовано исследование уровня аутоиммунных антител разных видов и классов, включая некритериальные антифосфолипидные антитела (к фосфатидилэтаноламину, аннексину V) и антитела к антигенам щитовидной железы (к р-ТТГ, ТГ), по причине возможного негативного влияния аутоантител разных видов на оогенез и эмбриогенез, а также их способности снижать вероятность наступления беременности и живорождения. и повышать риск раннего самопроизвольного выкидыша.

4. Рекомендован индивидуальный подход к подготовке к программам ВРТ, а также планированию и ведению беременности с учётом

возможного негативного влияния SARS-CoV-2, давности заболевания и наличия аутоиммунного фактора.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Исследование профиля аутоантител у женщин с бесплодием, перенесших COVID-19, перед циклом ВРТ / Ермакова Д.М., Менжинская И.В., Довгань А.А. [и др.] // Материалы XXVIII Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». - Москва, 6-8 апреля, 2022. - С. 41-43.

2. Исследование возможного влияния вакцинации против SARS-CoV-2 на уровень аутоантител, ассоциированных с репродуктивным здоровьем женщин / Менжинская И.В., Довгань А.А., Драпкина Ю.С., Ермакова Д.М., Долгушина Н.В. // Материалы XXVIII Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». - Москва, 6-8 апреля, 2022. - С. 82-83.

3. Профиль аутоантител у пациенток с бесплодием, перенесших COVID-19 перед вступлением в программу ВРТ / Ермакова Д.М., Менжинская И.В., Сыркашева А.Г. [и др.] // Материалы XV Регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя» и Пленума Правления РОАГ. - Санкт-Петербург, 28-30 июня, 2022. - С. 143-144.

4. Распространенность антифосфолипидных антител у пациенток, перенесших COVID-19 до вступления в программу ВРТ / Ермакова Д.М., Менжинская И.В., Ломова Н.А., Долгушина Н.В. // Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». - Москва, 28-30 сентября 2022. - С. 212-213.

5. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин, перенесших COVID-19 / Ермакова Д.М., Менжинская И.В., Ломова Н.А. [и др.] // Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». - Москва, 28-30 сентября 2022. - С. 213-214.

6. Влияние COVID-19 на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий / Долгушина Н.В., **Ермакова Д.М.**, Ломова Н.А. [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2022. - №10. - С. 115-122.



7. Влияние COVID-19 на овариальный резерв у женщин / **Ермакова Д.М.**, Долгушин Г.О., Иванец Т.Ю. [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2022. - № 10. - С. 123-128.

8. Антифосфолипидные антитела и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с COVID-19 в анамнезе / **Ермакова, Д. М.**, Долгушина, Н. В., Менжинская И.В. [и др.] // **Вестник РГМУ.** - 2022. - №5. - С. 41–47.