

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Донецкий государственный медицинский
университет имени М. Горького»

На правах рукописи

Мягких Ирина Игоревна

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ
У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Железная Анна Александровна

Донецк – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Отличительные особенности бесплодия у женщин старше 35 лет.....	12
1.2. Значение гормональных и ультразвуковых показателей, отражающих функциональное состояние яичников и резерв ооцитов	17
1.3. Роль психологических факторов при бесплодии	25
1.4. Особенности применения гормональных препаратов для стимуляции овуляции и дополнительной терапии в цикле ЭКО и ПЭ.....	28
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Дизайн исследования.....	35
2.2. Методы терапии у женщин старше 35 лет для реализации ими репродуктивной функции	40
2.3. Статистическая обработка материала	45
ГЛАВА 3. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ИМЕЮЩИХ В АНАМНЕЗЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ И ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ.....	47
3.1. Ретроспективный клинико-статистический анализ исходов ЭКО и ПЭ у женщин 35–42 лет на основании данных амбулаторных карт.....	47
3.2. Взаимосвязь лабораторных и клинических показателей у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием, имеющих в анамнезе ЭКО и ПЭ	59
3.3. Соматотропный гормон как маркер вероятности наступления беременности у женщин старше 35 лет в программах ЭКО и ПЭ.....	61
3.4. Основные факторы риска в патогенезе неудачного исхода ЭКО и ПЭ у женщин старше 35 лет со сниженным запасом ооцитов	64

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК В ВОЗРАСТЕ 37–42 ЛЕТ СО СНИЖЕННЫМ ЗАПАСОМ ООЦИТОВ И НЕУДАЧНЫМИ ИСХОДАМИ ЭКО В АНАМНЕЗЕ.....	70
4.1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин позднего репродуктивного возраста проспективного исследования	70
4.2. Особенности гормонального фона, структуры яичников и содержания макро- и микроэлементов у женщин группы проспективного исследования.....	81
4.3. Психодиагностическое обследование женщин в возрасте 37–42 лет со сниженным запасом ооцитов и нереализованной репродуктивной функцией в предыдущих циклах ЭКО и ПЭ.....	85
4.4. Некоторые звенья патогенетически обоснованной схемы обследования и терапии бесплодия у женщин 37–42 лет с нереализованной репродуктивной функцией в предыдущих циклах ЭКО и ПЭ.....	90
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗРАБОТАННОГО ЛЕЧЕБНОГО КОМПЛЕКСА У ЖЕНЩИН 37–42 ЛЕТ СО СНИЖЕННЫМ ЗАПАСОМ ООЦИТОВ И НЕРЕАЛИЗОВАННОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ В ПРЕДЫДУЩИХ ЦИКЛАХ ЭКО И ПЭ.....	96
5.1. Эффективность предложенного комплекса лечебно-диагностических мероприятий	96
5.2. Преодоление бесплодия у женщин в группах проспективного исследования.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Современный социальный статус женщины в обществе стирает обычные представления о материнстве и деторождении. Значительная доля пациенток с бесплодием – это, как правило, женщины позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет, а в каждом втором случае – старше 40 лет), и чаще всего – страдающие первичным бесплодием [47]. Новая социально-обусловленная проблема – отсутствие наступления беременности у женщин позднего репродуктивного возраста – имеет тенденции прогрессивного роста, что отражается в растущем количестве обращений подобных пациенток в клиники вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с целью лечения бесплодия [2; 63; 87]. Частота наступления беременности (ЧНБ) в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) составляет 22,3 % в возрасте женщин 35–39 лет, 11,5 % – 40 лет и старше, что ниже аналогичных показателей в возрасте женщин 34 лет и младше – 26,9 % [71].

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России) (ранее – ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО», ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) и является фрагментом НИР: «Разработать и внедрить дифференцированный подход к диагностике, лечению и профилактике нарушений репродуктивного здоровья различного генеза» (№ госрегистрации УН 16.09.15; руководитель – чл.-кор. НАМНУ, д. м. н., профессор Чайка В. К.; ответственный исполнитель – к. м. н. Вустенко В. В.; срок выполнения: 2016–2018 гг.); «Модификация модели сохранения репродуктивного потенциала Донецкого

региона в современных социально-демографических условиях» (№ госрегистрации УН 22.09.19; руководитель – чл.-кор. НАМНУ, д. м. н., профессор Чайка В. К.; ответственный исполнитель – к. м. н. Бабенко-Сорокопуд И. В.; срок выполнения: 2021–2024 гг.).

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время для женщин старше 35 лет характерна достаточно высокая частота неудачных исходов программ ЭКО и ПЭ, что нередко связано с наличием отягощенного гинекологического и соматического анамнеза, сниженного овариального резерва [59; 70; 118].

Судя по публикациям в зарубежной и отечественной литературе, до настоящего времени не выработан единый методологический подход ведения женщин старше 35 лет с бесплодием. В исследованиях недостаточно изучено значение соматотропного гормона (СТГ), как маркера вероятности наступления беременности в программах ЭКО и ПЭ, не определено влияние содержания отдельных макро- и микроэлементов в плазме крови на женскую репродуктивную систему, а также качество эмбрионов в программах ВРТ.

Таким образом, более детальное изучение этиопатогенетических механизмов отсутствия наступления беременности у женщин позднего репродуктивного возраста позволит разработать комплексный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий, направленных на наступление беременности и деторождение.

Цель исследования: повысить частоту наступления беременности и деторождения у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом путем разработки и внедрения научно-обоснованного комплекса диагностических и лечебных мероприятий.

Задачи исследования:

1. Определить факторы риска и влияние уровня СТГ в крови на неудачный исход программ ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста (35–42 лет), имеющих в анамнезе от 1 до 3 попыток ЭКО, на основе ретроспективного клинико-статистического анализа медицинской документации.

2. Изучить особенности гормональных и ультразвуковых показателей, содержание макроэлементов (магния) и микроэлементов (цинка) в крови у женщин позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, сниженным овариальным резервом, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл в крови и длительностью бесплодия более 6 лет.

3. Оценить психоэмоциональное состояние женщин позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ.

4. Разработать, внедрить и оценить эффективность научно-обоснованного алгоритма диагностических и лечебных мероприятий при бесплодии у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом, неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл и сниженным уровнем цинка в плазме крови.

Объект исследования: женщины позднего репродуктивного возраста, имеющие в анамнезе от 1 до 3 неудачных попыток ЭКО и ПЭ.

Предмет исследования: факторы риска неудачных исходов программ ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста 35–42 лет; гормональные (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ)) и ультразвуковые маркеры овариального резерва (количество антральных фолликулов (КАФ)); СТГ; содержание макроэлементов (магний) и микроэлементов (цинк) в плазме крови; психосоматический статус; ЧНБ на пункцию; эффективность предложенного комплекса лечебно-диагностических мероприятий при бесплодии у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом, неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл и сниженным уровнем цинка в плазме крови.

Научная новизна. Доказано, что дополнительное назначение препарата СТГ в короткий протокол стимуляции ЭКО у женщин старше 37 лет способствует раннему привлечению антральных фолликулов в растущий пул и созреванию ооцитов для наступления беременности в программе ЭКО у данной категории пациенток.

Впервые выявлена прямая связь между уровнем СТГ в крови у женщин позднего репродуктивного возраста и наступлением беременности в программе ЭКО. Установлена обратная связь уровня СТГ с возрастом, оперативными вмешательствами на яичниках и уровнем ФСГ. Получены данные о прямой связи между уровнем СТГ с АМГ и КАФ, что даёт основание внести определение уровня СТГ в клинические рекомендации по обследованию женщин с бесплодием перед ЭКО.

Выявлено, что для пациенток позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО характерно снижение уровня цинка в плазме крови на 60 % ($p < 0,05$), что даёт основание для дополнительного назначения препарата цинка за 3 месяца до вступления в протокол ЭКО у этих женщин.

Установлено, что применение препарата гидролизата плаценты в предшествующем стимуляции овуляции менструальном цикле повышает процент получения ооцитов и blastocyst, необходимых для наступления беременности у женщин старше 37 лет.

Выявлено, что у пациенток позднего репродуктивного возраста с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО развивается нарушение психоэмоционального состояния с развитием тревоги и депрессии, что негативно влияет на результат ЭКО. Поэтому дополнительно этим женщинам требуется психотерапевтическое сопровождение.

Доказана эффективность комплекса диагностических и лечебных мероприятий при бесплодии у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО, который позволяет вдвое увеличить частоту наступления беременности и в 3 раза – срочных родов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Для практического здравоохранения путем анализа полученных в результате исследования анамнестических и лабораторных данных выделены факторы риска неудачного исхода программ ЭКО и ПЭ у женщин: возраст женщины старше 37 лет,

длительность бесплодия более 6 лет, снижение овариального резерва, дисплазия соединительной ткани (ДСТ).

Определена связь между уровнем СТГ и наступлением беременности в программах ЭКО и ПЭ у женщин старше 35 лет, что подтверждает целесообразность определения СТГ в крови на этапе обследования перед проведением ЭКО и ПЭ.

Для врачей-акушеров-гинекологов разработан комплекс диагностических и лечебных мероприятий к программе ЭКО и ПЭ, включающих препараты цинка, гидролизата плаценты и СТГ при бесплодии у женщин 37–42 лет со сниженным запасом ооцитов, неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, уровнем СТГ < 1,71 нг/мл и сниженным уровнем цинка в плазме крови, который позволяет увеличить ЧНБ и деторождение.

Методология и методы исследования. Исследование проводилось в 2016–2021 гг. на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и в ДОНЕЦКОМ РЕСПУБЛИКАНСКОМ ЦЕНТРЕ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД). С целью выявления факторов риска неудачного исхода программ ЭКО и ПЭ при лечении бесплодия у женщин в позднем репродуктивном возрасте проведен ретроспективный анализ результатов лечения бесплодия 600 женщин в возрасте 35–42 лет на основании данных амбулаторных карт, из которых у 455 женщин беременность не наступила после проведения программы ЭКО и ПЭ.

При проспективном исследовании проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 116 женщин позднего репродуктивного возраста (37–42 лет). Пациентки включались в исследование только при условии наличия их письменного согласия в соответствии с Хельсинской декларацией (принята генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997–2000 гг.), пересмотр 2005 г.). Методы исследования: общеклинические, лабораторные, инструментальные, гистологические, психологические, статистические.

Положения, выносимые на защиту:

1. Женщины позднего репродуктивного возраста старше 37 лет с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ чаще имеют показатели сниженного овариального резерва (АМГ < 1,2 нг/мл, ФСГ > 10 мМЕ/л, КАФ < 7), на состояние которого влияют особенности гинекологического и соматического анамнеза.

2. Ввиду доказанного влияния СТГ, макроэлементов (магний) и микроэлементов (цинк), биологически активных веществ гидролизата плаценты на рост фолликулов и созревание ооцитов, целесообразно назначение препаратов СТГ, гидролизата плаценты и цинка с целью повышения частоты наступления беременности и деторождения у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО.

3. Исследование основных психологических характеристик имеет важное практическое значение для оценки уровня тревоги и депрессии у женщин в возрасте 37 лет и старше со сниженным запасом ооцитов и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО, поскольку позволяет вовремя оказать психологическую помощь нуждающимся в ней пациенткам.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректностью формирования изучаемых выборок, применением принципов и методов доказательной медицины, информативностью методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Основные положения материалов диссертационной работы были представлены на 79-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 18–20 мая 2017 г.); 80-м Медицинском Конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 25 апреля 2018 г.); XV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал

России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 4–7 сентября 2021 г.); XXIII Международной научно-практической конференции «Приоритеты мировой науки: новые подходы и актуальные исследования» (г.-к. Анапа, 30 ноября 2021 г.); XXIX Международной научно-практической конференции «Научная парадигма – 2021» (г.-к. Анапа, 3 декабря 2021 г.); III Республиканской научно-практической интернет-конференции «Республиканский и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи», приуроченной к Международному дню защиты детей (г. Донецк, 1 июня 2022 г.).

Апробация работы проведена на заседании Ученого совета НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (26 декабря 2022 г., протокол № 9), на заседании Апробационного семинара диссертационного совета 03.2.001.01 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (18 мая 2023 г., протокол № 2).

Личный вклад соискателя. Автор самостоятельно провела информационно-патентный поиск по проблеме бесплодия у женщин старше 35 лет, обосновала актуальность исследования и необходимость его проведения, сформулировала задачи исследования, а также разработала его дизайн. Самостоятельно выполнила накопление и систематизацию первичной документации, отбор пациенток и распределение их в группы. Автор лично провела клинические обследования пациенток сравниваемых групп – женщин в возрасте 37–42 лет с неудачными попытками ЭКО и ПЭ в анамнезе. Были выявлены характерные для сниженного овариального резерва гормональные и ультразвуковые показатели; концентрация СТГ; исследовано содержание макроэлементов (магний) и микроэлементов (цинк) крови. Самостоятельно провела статистическую обработку данных, анализ и интерпретацию результатов, сформулировала выводы, разработала и внедрила практические рекомендации в работу учреждений здравоохранения ДНР.

Автором подготовлены материалы для публикаций и выступлений на конференциях, самостоятельно оформлены диссертационная работа и автореферат. Соавторами подтверждено участие диссертанта в совместных публикациях.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки ДНР.

Внедрение в практику результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практику отделения ВРТ ДРЦОМД, Украино-французского медицинского центра репродуктивных функций человека «Семь-Я» г. Донецка и ООО «Медицинский центр охраны материнства и детства» г. Донецка.

Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

По результатам исследования оформлены рационализаторские предложения: «Способ лечения бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом» (№ 6499 от 08.10.2021), «Алгоритм обследования и лечения бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста, у которых беременность не наступила после проведения ЭКО» (№ 6510 от 01.11.2021).

Структура и объем диссертации. Диссертация написана на русском языке на 146 страницах печатного текста (основной объем – 117 страниц). Диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, главу описания методологии и методов исследования, три главы результатов собственных исследований, заключение с выводами и практическими рекомендациями, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Библиографический указатель содержит 187 наименований, в том числе 95 – кириллицей и 92 – латиницей. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 16 рисунками, из которых 1 таблица занимает 1 полную страницу, а также 1 рисунок и 1 таблица занимают 1 полную страницу.

ГЛАВА 1

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Отличительные особенности бесплодия у женщин старше 35 лет

По данным отчёта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) каждая четвертая супружеская пара или почти 200 миллионов женщин в развивающихся странах страдают бесплодием [8; 44; 47; 182]. Согласно критериям ВОЗ уровень бесплодия более 15 % считается угрозой национальной безопасности страны. В развитых странах мира 2–3 % всех родов являются положительным результатом программ ВРТ [47; 182].

Назаренко Т. А. (2017) было проведено исследование, в котором было выявлено, что значительная доля пациенток с бесплодием – это женщины позднего репродуктивного возраста, старше 35 лет, а в половине случаев старше 40 лет, и чаще всего страдающие первичным бесплодием [47].

Согласно данным отчета Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) за 2020 г., ЧНБ и частота родов в возрасте пациенток 35–39 лет составила 22,3 % и 16,6 % соответственно, 11,5 % и 6,6 % – у женщин 40 лет и старше, что ниже в несколько раз аналогичных показателей у пациенток группы 34 лет и младше – 26,9 % и 20,9 % [44; 71].

По мнению отдельных авторов, возраст женщины – ведущий прогностический фактор результата программ ЭКО. С возрастом неизбежно происходит снижение резерва ооцитов и их качества [12; 44; 46]. Дополнительное негативное воздействие на овариальный резерв оказывает сопутствующий гинекологический и соматический анамнез [7; 47; 60; 75; 78; 80].

Отдельные исследователи утверждают, что снижение овариального резерва у женщин после 35–37 лет является естественным и неизбежным процессом

угасания функции яичников, который приводит к ограничению реализации фертильных возможностей у женщины в этом возрасте, что оказывает значимое влияние на социальную составляющую жизни женщины. Реализация женщины в обществе и на работе может совпасть с началом физиологического угасания ее фертильных возможностей, которые могут ограничивать ее в наступлении беременности и деторождении [94; 118]. Поэтому пациентки старше 35 лет чаще обращаются в клиники ВРТ для проведения программ ЭКО и ПЭ. Значимое влияние на получение собственных ооцитов, эмбрионов хорошего качества и беременности до 40 лет, оказывают особенности анамнеза женщины, наследственность и генетические факторы. После 40 лет получить собственный ооцит и в последующем эмбрион хорошего качества у женщины сложнее. Авторы выделяют возраст до 43 лет, как возраст возможного получения собственного ооцита, эмбриона, пригодного для переноса и беременности, хотя ЧНБ на пункцию у этих женщин остается низкой [27; 46; 47].

По данным отдельных исследований установлено, что первые симптомы, характерные для угасания репродуктивной функции, возникают в 27–28 лет, когда появляются первые признаки снижения овариального резерва – повышение базального уровня ФСГ и снижение частоты наступления беременности в расчете на один менструальный цикл [15; 46; 47]. Однако, по мнению других авторов, достоверное снижение фертильной функции происходит не после 35 лет, а после 37 лет, когда удваивается скорость исчезновения антральных фолликулов и фолликулярный резерв, состоящий из примордиальных фолликулов, уменьшается до 25 тыс. фолликулов [9; 47].

Возраст и постепенное снижение овариального резерва – очевидные причины ослабленной реакции яичников у женщин старше 35 лет на гонадотропины в программе ЭКО, которые приводят к недостаточному ответу яичников, который неизбежно приводит к получению меньшего количества зрелых ооцитов, качественных эмбрионов и, как следствие, низкой ЧНБ [40; 46; 47].

Многие исследователи утверждают, что для пациенток старше 35–37 лет кроме «бедного» ответа яичников в цикле стимуляции овуляции программ ЭКО

характерно ухудшение качества получаемых ооцитов, которые эмбриолог может визуально оценить под микроскопом [40; 47; 71; 119; 152; 174]. Полученные после трансвагинальной пункции собственные ооциты низкого качества в процессе культивирования приводят к снижению качества эмбрионов, отсутствию имплантации и наступления беременности после переноса эмбрионов в полость матки или вообще отмене переноса эмбрионов в полость матки. Однако, бывает так, что визуально оцененные эмбриологом эмбрионы у этих женщин, как качественные могут иметь генетические нарушения, которые в последствии снижают ЧНБ, увеличивают частоту биохимических и замерших беременностей, пороков развития или генетических болезней у плода [6; 97; 102].

По данным многих авторов, дополнительное негативное воздействие на качество ооцитов оказывает оксидативный стресс: внутренний (связанный с нарушением соотношения в фолликулярной жидкости прооксидантов и антиоксидантов) и внешний (в процессе наблюдения за ооцитами и эмбрионами *in vitro*) [137; 158]. По мнению исследователей, во время и после проведения трансвагинальной пункции (ТВП) преовуляторных фолликулов ооциты подвержены как эндогенному, так и экзогенному оксидативному стрессу [165]. Оксидативному стрессу наиболее подвержены ооциты женщин старше 35 лет, чем ооциты женщин моложе 34 лет [105; 158].

Исследователями были обнаружены повреждающие радикалы, приводящие к внутреннему оксидативному стрессу в фолликулярной жидкости, непосредственно в ооцитах и клетках их окружающих (кумулясных клетках) [72; 107; 144; 158]. В норме фолликулярная жидкость образуется из плазмы и содержит антиоксиданты, ферменты, витамины, активные формы кислорода, которые направлены на уменьшение действия повреждающих радикалов на качество ооцитов [72; 96]. С возрастом баланс прооксидантных и антиоксидантных систем нарушается в сторону повреждающих радикалов, что неизбежно приводит к снижению качества ооцитов [105; 163].

Существующие на сегодняшний день схемы приема пероральных антиоксидантов, а также добавление их в среды для оплодотворения и

культивирования эмбрионов имеют слабую доказательную базу их эффективности [72; 105; 158; 163]. Поэтому возможное решение этой проблемы кроется в поиске и разработке схем применения препаратов с антиоксидантным действием до стимуляции овуляции и непосредственно в протоколе стимуляции программ ЭКО и ПЭ.

Большое количество современных работ посвящено ДСТ – генетически обусловленному состоянию, связанному с изменением генов или ферментов, необходимых для синтеза и распада коллагена и эластина соединительной ткани [5; 19; 37; 48; 49]. Соединительная ткань образует опорный каркас (строму) и наружные покровы всех органов, она необходима для получения зрелых ооцитов и нормальной структуры эндометрия, что важно для успешного оплодотворения, дробления эмбрионов и имплантации [51; 106].

Согласно отдельным источникам, частота встречаемости ДСТ в популяции достигает 85,4 % [19; 50; 91]. Влияние ДСТ на женскую репродуктивную систему изучено не полностью, при этом излечить это состояние невозможно, так как оно является генетически детерминированным, поэтому остается воздействовать на отдельно имеющиеся дефициты: макро- и микроэлементозы, гиповитаминозы [19; 91]. Многие авторы обращают особое внимание на важность макроэлементов (магния) и микроэлементов (цинка) для женской репродуктивной системы [51; 83; 91]. Цинк относится к незаменимым микроэлементам и принимает участие в жизненно важных процессах обмена веществ и синтеза белков, способствует ускорению заживления ран, наряду с кальцием необходим для формирования костей, а также оказывает значительное влияние на выработку мужских и женских половых гормонов, влияя тем самым на репродуктивную функцию и сексуальную активность [5; 51; 145; 187].

Никифоровой Н. В. (2018) доказано, что отдельные макроэлементы (магний) и микроэлементы (цинк) являются кофакторами биохимических реакций в процессе созревания молекул коллагена и эластина соединительной ткани, которые необходимы для получения зрелых ооцитов в программах ЭКО и ПЭ [50]. Арсентьев В. Г. (2013) в результате проведенного исследования установил,

что ионы цинка входят в структуру эстрогеновых рецепторов, регулируя все эстрогензависимые процессы. Вместе макроэлементы (магний) и микроэлементы (цинк) влияют на выработку ДНК и стабилизацию молекул РНК рибосом, что необходимо для созревания ооцита в фолликуле и его последующего правильного оплодотворения, дробления и развития эмбрионов [51].

Вместе с тем, современные исследователи предлагают ряд технологических методик в эмбриологии для улучшения результативности программ ЭКО и ПЭ: замена ооплазмы и вспомогательный «хетчинг» [47; 119]. В Китае ученые работают над проблемой восстановления овариального резерва с помощью стволовых клеток менструальной крови [112; 113; 119; 148; 167; 178]. Подобного рода исследования проводятся пока только на мышиных моделях, однако ученые заявляют о широкой перспективе данного направления, так как сниженный овариальный резерв наблюдается не только у пациенток старше 35–37 лет, но и у молодых пациенток до 34 лет с преждевременным истощением яичников. Тем не менее, применение перечисленных методик пока не привело к достоверному повышению частоты реализации фертильной функции [146; 166; 178; 185].

Научно-технический прогресс, рост уровня образования, индустриализация, увеличение продолжительности жизни – реалии современной цивилизации, в которой женщина имеет значимую социальную позицию и статус, что побуждает ее отложить материнство на более поздний возраст [59].

В связи с этим прослеживается четкая тенденция к увеличению количества женщин позднего репродуктивного возраста, страдающих бесплодием [53; 139]. Препградой к позднему материнству является приобретенный анамнез гинекологических и соматических заболеваний, оперативных вмешательств и, как следствие, снижение овариального резерва [8; 21; 40; 47; 124].

1.2. Значение гормональных и ультразвуковых показателей, отражающих функциональное состояние яичников и резерв ооцитов

Большинство литературных данных, касающихся вопросов проблем диагностики и лечения бесплодия, дают определение овариального резерва, как физиологического статуса фертильной функции, обеспечивающего рост доминантного фолликула в яичнике и созревание ооцита в нём с последующей овуляцией и зачатием [7; 12; 14; 47; 60; 155]. Овариальный резерв – суммарный показатель статуса фертильной функции женщины, отражающий количество примордиальных фолликулов в яичниках и содержащихся в них ооцитов, количество и качество которых неизбежно снижается с возрастом [15; 40; 47].

По мнению Боярского К. Ю., овариальный резерв – это возможность яичников давать адекватный ответ на стимуляцию овуляции ростом доминантных фолликулов, которые содержат зрелые и генетически здоровые ооциты [9; 47]. За всю жизнь женщина переживает не более 400–500 овуляций [12].

Своевременная диагностика снижения овариального резерва крайне важна, так как часто именно данный статус определяет план терапии, тактику оперативного лечения, выбор определенных методов ВРТ (ЭКО и ПЭ, криоконсервация ооцитов или эмбрионов) для преодоления бесплодия и повышения частоты наступления беременности и деторождения у этих женщин [66; 141; 181].

Для выявления сниженного овариального резерва используют специальные тесты, отражающие его функциональное состояние, в зарубежной литературе именуемые как Ovarian Reserve Tests (ORT). Во-первых, это гормональные показатели – АМГ, ФСГ, эстрадиол (E_2), ингибин В. Во-вторых, это показатели ультразвукового исследования (УЗИ) – КАФ и объем яичников [40; 47; 114].

Наибольшую прогностическую значимость для оценки состояния овариального резерва имеют показатели уровня АМГ и КАФ, тогда как значимость уровня ФСГ в раннюю фолликулярную фазу имеет вспомогательный статус [40; 114]. В целом, показатели овариального резерва помогают дать

прогноз, каким будет ответ на стимуляцию овуляции в программах ЭКО у женщин [38].

На сегодняшний день отдельными авторами проанализированы динамические тесты для определения овариального резерва: тест с нагрузкой кломифен цитратом, стимулирующий тест с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), экзогенный тест с ФСГ. Однако не была установлена достоверная значимость в использовании данных тестов [132].

Современные исследователи дают определению овариальному резерву, если он в норме, как физиологическому состоянию фертильной функции, включающего регулярный менструальный цикл, уровни ФСГ в раннюю фолликулярную фазу не более 10–12 мМЕ/мл и АМГ не менее 1,0–1,2 нг/мл, объем яичников по УЗИ не менее 5 см³, КАФ по УЗИ не менее 5–7 в каждом из них. Со временем происходит повышение уровня ФСГ в раннюю фолликулярную фазу, снижение уровня АМГ, уменьшение объема яичников и КАФ в них [40; 46; 47].

По данным литературы, АМГ является фактором роста из семейства трансформирующих факторов роста β и необходим в процессе эмбриогенеза мужчин для регрессии органов мюллера протока (маточных труб, матки и влагалища). У женщин АМГ отвечает за развитие матки и фаллопиевых труб, является маркером овариального резерва, овариальной дисфункции, и анализ его концентрации позволяет предположить возможный ответ яичников на стимуляцию овуляции. Также АМГ ингибирует рост опухолей тканей – производных мюллеровых протоков и определяет пол-специфическое функционирование мотонейронов [55; 98; 104].

Существует мнение, что уровень АМГ в меньшей степени зависит от уровня ФСГ, чем, например, синтез E_2 [98; 151]. Современные исследования подтверждают этот факт тем, что АМГ секретируют гранулезные клетки первичных фолликулов с диаметром менее 4 мм, на которые ФСГ не может оказать никакого влияния. В фолликулах большего диаметра синтез АМГ существенно снижается и при достижении фолликулом диаметра 8–10 мм, на которые уже может оказывать влияние ФСГ, синтез АМГ в них прекращается [12;

151]. Поэтому уровень АМГ, в отличие от других показателей запаса ооцитов, независим от циклических колебаний других гормонов в течение менструального цикла, приема гормональных препаратов или стимуляции овуляции, что определяет его, как наиболее точный маркер овариального резерва, тем более что в сравнении с другими гормонами – уровень АМГ значимо коррелирует с КАФ по УЗИ [40; 46; 47; 151].

Кроме того, имеются указания некоторых авторов на то, что корреляция между уровнем АМГ и овариальным резервом зависит от возрастного периода. В детстве и подростковом возрасте концентрация АМГ увеличивается, в то время как количество фолликулов, которые не растут, уменьшается. Хотя фактически рекрутмент фолликулов растет. Итак, в этом возрасте рекрутмент фолликулов положительно коррелирует с уровнем АМГ. Совсем другая ситуация наблюдается у взрослых женщин, когда одновременно снижаются уровни АМГ и количество фолликулов, которые не растут, снижается рекрутмент фолликулов и происходит потеря фолликулов [12; 132; 168]. Современные авторы утверждают, что пиковый уровень АМГ наблюдается в возрасте 18–20 лет, а с 24 до 50 лет уровень АМГ постепенно снижается [55; 151].

Группой POSEIDON (2016) были предложены следующие факторы риска «бедного» ответа яичников при стимуляции овуляции программы ЭКО и ПЭ: возраст женщины 35 лет и старше; получение менее 4 ооцитов в предыдущих программах ЭКО; низкие показатели овариального резерва (уровень АМГ < 1,2 нг/мл, КАФ < 7) [114; 175].

Значимым преимуществом АМГ перед другими маркерами является минимальное колебание значений АМГ в течение менструального цикла [126]. Боярский К. Ю. указывал на проблему вариабельности АМГ при сдаче его в разных лабораториях с использованием различных тест-систем. По его мнению, для получения максимально прогностической информации определение АМГ должно проводиться на полностью автоматизированном анализаторе, который имеет минимальный процент ошибки и ложных результатов [9]. Вместе с тем, другие авторы установили, что, несмотря на вариабельность уровня АМГ, он все

равно остается наиболее точным маркером овариального резерва, так как имеет корреляционную взаимосвязь с КАФ [126].

Современные исследователи настаивают на том, что для оценки овариального резерва показатели должны оцениваться комплексно, поскольку частота ложноположительных результатов анализов составляет приблизительно 10–20 % [18]. Таким образом, КАФ, ФСГ, E_2 , АМГ – ультразвуковые и гормональные показатели овариального резерва, прогностически отражающие предполагаемый ответ яичников на стимуляцию овуляции в программах ЭКО и ПЭ, поэтому АМГ необходимо оценивать в комплексе с возрастом и КАФ при УЗИ со 2-го по 5-й день менструального цикла [47; 93; 95; 100].

Многие авторы в своих исследованиях акцентируют внимание на том, что для оценки овариального резерва ни один маркер не должен трактоваться изолированно. Так, например, определение концентрации E_2 в крови без анализа остальных показателей овариального резерва является малоинформативным, тогда как наиболее информативен сочетанный скрининг E_2 совместно с ФСГ. В ходе крупного ретроспективного исследования было выявлено, что при показателях E_2 менее 20 пг/мл или выше 80 пг/мл зачастую наблюдался «бедный» ответ яичников, однако корреляционной связи с наступлением беременности выявлено не было [47].

В современных источниках имеются данные о значимой роли в оценке овариального резерва ультразвуковых показателей (КАФ), сопоставимой с значением показателя АМГ [151]. КАФ – суммарный показатель наличия антральных фолликулов обоих яичников диаметром до 10 мм [40; 46]. Оценка КАФ производится в раннюю фолликулярную фазу, после менструации, со 2-го по 5-й день менструального цикла. Назаренко Т. А. (2017) в одном из своих руководств по стимуляции овуляции и группа исследователей POSEIDON считают количество антральных фолликулов менее 7 по УЗИ в обоих яичниках – прогностически неблагоприятным показателем возможного «бедного» ответа яичников на индукцию овуляции [47; 114].

В целом, многие авторы отмечают большое количество факторов риска снижения запаса ооцитов в яичниках, среди которых: возраст, эндометриоз, оперативные вмешательства на гонадах и органах малого таза (ОМТ), интоксикации, химиотерапия, аутоиммунные заболевания, влияние радиации, наличие ранней менопаузы в анамнезе у матери [7; 14; 31; 35; 60; 61; 62; 98; 108; 123; 136; 169; 171].

По данным отдельных исследований, невозможно сохранить или восстановить овариальный резерв с помощью медикаментов. Так, нет данных о доказанном влиянии применения комбинированных оральных контрацептивов, гестагенов, андрогенов, гомеопатии и фитоэстрогенов на состояние и сохранение овариального резерва [94; 144; 156; 157; 170].

В отдельных работах, посвященных биопсии яичников для определения овариального резерва, выявлена закономерность между числом примордиальных фолликулов в одном поле зрения и возрастом женщины. По данным Зенкиной В. Г. (2014) и Золото Е. В. (2020) осложнения беременности и родов, от которых родилась пациентка, могут приводить к неполноценному формированию яичников и недостаточной закладке в них фолликулов и яйцеклеток, способствовать возникновению гипопластического типа яичников, для которого будут характерны показатели сниженного овариального резерва [28; 29]. Патоморфологами была подтверждена эта зависимость структуры яичников и особенностей беременности и родов, от которых пациентка была рождена, что дало важность выявления дополнительных данных анамнеза, как факторов, влияющих на реализацию фертильной функции у женщин старше 35 лет [21; 122; 125; 173].

Биологические возрастные изменения в работе яичников, связанные со снижением запасов ооцитов и приводящие к снижению фертильности, могут протекать без явных изменений продолжительности или регулярности менструального цикла [47]. Имеются указания на то, что повышение базального уровня ФСГ в раннюю фолликулярную фазу начинается за 6–7 лет до завершающей менструации. В этот период при УЗИ доминантный фолликул

можно увидеть раньше привычного дня цикла и, как следствие, имеет место повышение уровня E_2 в крови в раннюю фолликулярную фазу, что, возможно, приведёт к ранней овуляции, функциональной недостаточности желтого тела и нарушению процессов имплантации эмбриона [15]. Снижение E_2 к нижней границе нормы происходит приблизительно за два года до завершающей менструации. С возрастом при снижении количества первичных фолликулов и запасов ооцитов, уровень АМГ в крови снижается на 5–6 лет раньше, чем КАФ по УЗИ и базальный уровень ФСГ в раннюю фолликулярную фазу [179]. Уровень АМГ коррелирует с КАФ по УЗИ, однако, в предменопаузальный период и в менопаузе могут наблюдаться схожие с антральными фолликулами структуры, что ставит под сомнение целесообразность и эффективность метода подсчета КАФ [12; 47].

При отсутствии причины снижения овариального резерва ставится диагноз идиопатического снижения овариального резерва, который связан с генетическими абберациями [115; 128; 147; 161].

По данным ESHRE, важно проводить дифференциальную диагностику сниженного овариального резерва с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), которая, согласно рекомендациям ESHRE, является клиническим синдромом, определяемым как потеря функции яичников у женщин в возрасте моложе 40 лет. При этом, распространенность ПНЯ в популяции редко превышает 1 %. Для постановки диагноза ПНЯ выработаны следующие диагностические критерии: олиго-, аменорея в течение не менее 4 месяцев; повышение уровня ФСГ > 25 мМЕ/мл дважды с интервалом в 4 недели [119]. В большинстве случаев не удается установить причину преждевременной недостаточности яичников и ставится диагноз идиопатической ПНЯ [65]. У женщин с уже установленным диагнозом ПНЯ упущена возможность сохранения фертильности, и им рекомендуется программа донации ооцитов, причем, использовать ооциты от сестер нежелательно в связи с повышенным риском отмены цикла стимуляции, поскольку сестра также может быть носителем хрупкой X-хромосомы, которая может генетически передаваться девочке и приводить к ПНЯ [89; 99; 119; 146].

Согласно данным отдельных авторов, между уровнем АМГ и наступлением беременности выявлена корреляционная связь, что дает основание расценивать показатель АМГ как маркер вероятности наступления беременности у женщин в программах ЭКО. При этом между наступлением беременности и другими показателями овариального резерва не было выявлено корреляционной связи [88]. Вместе с тем, для оценки вероятности наступления беременности только лишь показателя АМГ недостаточно, требуется поиск дополнительных факторов, позволяющих оценить перспективы реализации фертильной функции у женщин позднего репродуктивного возраста в программах ЭКО.

Отдельные исследования указывают на важность СТГ для роста доминантного фолликула и образования эстрогенов помимо ФСГ, который совместно с инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) потенцирует эффект ФСГ через взаимодействие со своими рецепторами на гранулезных и тека-клетках яичника, способствуя стероидогенезу и гаметогенезу, а также участвует в раннем привлечении антральных фолликулов в растущий пул, обеспечивая их рост и созревание ооцитов за счет увеличения количества функциональных митохондрий [10; 16; 72]. Соматотрофы аденогипофиза продуцируют СТГ, в этой же доле гипофиза вырабатываются и другие важные для женского организма гормоны, к которым относятся пролактин (ПРЛ), ФСГ, лютеинизирующий гормон (ЛГ), тиреотропный гормон (ТТГ). Соматотропный гормон начинает вырабатываться внутриутробно, обеспечивая нормальное развитие человеческого организма, его органогенез и гистогенез [70; 72].

Немногочисленные работы указывают на локальный синтез СТГ тканью яичников. Отдельным исследователям удалось выделить м-РНК СТГ в цитоплазме ооцитов и гранулезных клетках первичных фолликулов, что свидетельствует о важности СТГ в период набора фолликулов в растущий пул. Однако физиологическое значение локальной яичниковой секреции СТГ, ввиду отсутствия достоверных доказательств, до сих пор является дискуссионным вопросом [10; 16; 72].

Некоторые исследователи указывают на наличие связи СТГ и системы репродукции, которая возникла в процессе филогенеза. Ими доказана важность СТГ для запуска пубертата, становления и функционирования функции репродукции, процессов фолликулогенеза и стероидогенеза [16; 72; 142].

Научные работы, посвященные мутациям рецепторов СТГ у мышей, выявили у них снижение числа первичных и вторичных фолликулов, увеличение частоты атрезии фолликулов, снижение количества и функциональной способности желтых тел. Авторы этих экспериментальных исследований указывали и на обратный результат повышенного синтеза СТГ у мышей: рост и созревание большего количества фолликулов, увеличение объема яичников и частоты овуляции, улучшение качества ооцит-кумулюсных комплексов. Считается, что положительный эффект от СТГ основан на его воздействии на кумулюсные клетки, которые являются специализированными клетками, окружающими и питающими ооцит, обеспечивающими ооцитам цитоплазматическое созревание, которое способствует формированию пронуклеусов после оплодотворения и обеспечивает дальнейшее развитие. Добавление экзогенного СТГ мышам с мутациями рецепторов гормона роста для восполнения его дефицита привело к лучшему росту и созреванию большего количества фолликулов в яичниках этих мышей [10; 16; 72]. Аналогичный эффект был получен при добавлении СТГ в протокол стимуляции овуляции у женщин в программах ЭКО [72; 101; 129; 130; 131]. Однако в ранее проведенных исследованиях, касающихся включения препаратов СТГ в программы ЭКО, нет обоснования выбора дня цикла для начала терапии, что могло бы оказать положительное влияние на результат ЭКО и ПЭ.

Данные немногочисленных исследований свидетельствуют о наличии рецепторов СТГ в клетках желтого тела, которые обеспечивают пролиферацию гранулезных клеток, препятствуют их апоптозу, способствуя ангиогенезу, что способствует усилению синтеза прогестерона и полноценной работе желтого тела, которое необходимо для пролонгирования и развития беременности на малых сроках [10; 16; 72].

Кроме того, в отдельных современных исследованиях имеются указания на совместное влияние СТГ и ИФР-1 на матку и эндометрий в течение менструального цикла и в период беременности. Рецепторы СТГ выявлены в мышечном и слизистом слое матки, и вместе с ИФР-1 соматотропный гормон способствует росту эндометрия (в течение менструального цикла) и матки (во время беременности). При сниженных показателях СТГ женщины часто имеют гипоплазированную матку и более низкий потенциал имплантации эндометрия, связанный с нарушением развития пиноподий [72; 102; 110; 134]. Сведения об этом имеются в работах по внутриматочным контрацептивам, содержащим левоноргестрел, при использовании которых происходит локальное снижение СТГ и ИФР-1, что приводит к уменьшению толщины эндометрия и проявлению контрацептивного эффекта [10; 72]. Наиболее чувствительны рецепторы в эндометрии к СТГ в секреторную фазу менструального цикла, в возможные дни имплантации эмбриона, по сравнению с фолликулярной фазой цикла. По мнению отдельных авторов, СТГ совместно с ИФР-1 отвечает за погружение бластоцисты в эндометрий. При этом следует учитывать, что высокие уровни СТГ могут наблюдаться при эндометриозе и эндометриальной карциноме [72; 101; 103; 130].

Таким образом, по данным литературы, СТГ оказывает существенное влияние на фертильную функцию, в частности, на фолликулогенез, который зависит от состояния овариального резерва.

1.3. Роль психологических факторов при бесплодии

Известно, что частота наступления беременности и деторождения в программах ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста остается низкой, и неудачный исход программ ЭКО и ПЭ в анамнезе неизбежно приводит к изменению психоэмоционального состояния женщин, возникновению тревожно-депрессивных состояний [44].

Современная женщина ежедневно подвержена интеллектуальным и эмоциональным нагрузкам. Особенно это характерно для женщин старше 37 лет,

ограничение репродуктивных возможностей которых, связанное с состоянием овариального резерва, может приводить к различной степени тревожности и депрессии [76].

Процесс лечения бесплодия и ожидания беременности не проходит бесследно с точки зрения психологического влияния на жизнь супружеской пары [76; 165]. По данным статистики, до 25 % супружеских пар разводятся по причине отсутствия детей [86]. Множество исследований указывают на психоэмоциональное напряжение в супружеской паре, страдающей бесплодием [3; 13; 32; 82]. В целом, мужчины имеют более выраженный внутренний локус контроля, меньшие показатели по шкалам самообвинения и чувства вины по поводу бесплодия, чем женщины [13; 17]. Проведенные исследования психоэмоционального статуса женщин с бесплодием выявило у них высокую частоту депрессивных и тревожных расстройств [17; 20; 33; 69].

Отдельные исследователи выявили сильную корреляционную взаимосвязь между вышеуказанными расстройствами у женщин в программах ЭКО и получением менее 4 ооцитов. Было доказано, что частота неудачных исходов программ ЭКО и ПЭ у женщин с проявлением тревоги и депрессии достоверно больше, чем у психически стабильных пациенток [82].

Авторы отдельных исследований отмечали сильную корреляционную связь между качеством жизни страдающих бесплодием женщин и тревожно-депрессивными расстройствами у них [172]. Проведенное исследование выявило, что наибольшее количество нарушений фертильной функции характерно для женщин, предрасположенных к тревожно-депрессивным расстройствам [79].

По данным отдельных авторов, у страдающих бесплодием женщин тревожно-депрессивные расстройства максимально проявляются при проведении первой и четвертой попыток программ ЭКО и ПЭ [150]. В этих исследованиях было выявлено, что личностная тревожность с характерным для нее страхом перед будущим и неудачным исходом программ ЭКО имела положительную выраженную корреляционную связь с длительностью бесплодия. Так, если у женщин с длительностью бесплодия до 5 лет были минимальные проявления

личностной тревожности, то при бесплодии более 10 лет – максимальные. Это указывает на целесообразность психологического сопровождения пациенток в программе ЭКО [81; 90].

Для определения уровня тревожности Российским научным медицинским обществом терапевтов рекомендовано использовать методику Спилбергера Ч. Д., адаптированную Ханиным Ю. Л., которая позволяет одновременно оценить в баллах личностную и реактивную тревожность. Согласно определению, личностная тревожность – индивидуальное восприятие многих ситуаций состоянием тревоги, как угрожающих, а реактивная тревожность – состояние тревоги и напряжения в конкретной ситуации (например, при бесплодии, неудачном исходе ЭКО) в данный момент времени. Шкала тревожности состоит из двух блоков по 20 вопросов, требующих ответов не задумываясь, так как правильных ответов нет. Если сумма набранных баллов не превышает 30, то у пациентки низкая тревожность, 31–44 балла – умеренная тревожность, 45 баллов и более – высокая тревожность [33; 73].

Кроме того, для скрининговой оценки депрессии у женщин чаще всего используют самоопросник шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D), который состоит из 20 вопросов. Преимущество данной шкалы депрессии в том, что женщина заполняет опросник самостоятельно, и тестирование не занимает много времени – около 10–15 минут. Если женщина набирает более 19 или 26 баллов, то она страдает, соответственно, легкой или выраженной депрессией [92].

Однако в доступной нам литературе не были найдены результаты обследования по поводу тревожно-депрессивных расстройств у женщин старше 35–37 лет со сниженным запасом ооцитов и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ. Учитывая то, что оценка уровня тревожности и депрессии является отражением психоэмоционального состояния женщины, которое оказывает влияние на результат лечения бесплодия методом ЭКО, необходимость коррекции этих состояний на этапе подготовки к циклу стимуляции овуляции и непосредственно в протоколах программ ЭКО очевидна.

Поздний репродуктивный возраст, снижение овариального резерва, неудачный исход предыдущих программ ЭКО и ПЭ, сопутствующий соматический и гинекологический анамнез, наличие тревожно-депрессивных расстройств – все это оказывает выраженное отрицательное влияние на наступление и вынашивание беременности, деторождение в программах ЭКО и ПЭ, по сравнению со здоровыми женщинами с нормальным овариальным резервом [44]. В связи с этим изучение показателей овариального резерва и других гормональных и лабораторных показателей, влияющих на наступление беременности и деторождение, у женщин позднего репродуктивного возраста является актуальным направлением для разработки алгоритма диагностики и лечения бесплодия в современном акушерстве и гинекологии [60].

1.4. Особенности применения гормональных препаратов для стимуляции овуляции и дополнительной терапии в цикле ЭКО и ПЭ

Женщины старше 35–37 лет существенно ограничены во времени реализации наступления беременности с собственными ооцитами [109; 162]. В связи с этим понятно, что подавляющее большинство существующих методик ориентировано на применение, коррекцию, дополнение имеющихся схем стимуляции овуляции программ ЭКО и ПЭ, которые направлены на получение достаточного числа зрелых ооцитов и качественных эмбрионов в день переноса в полость матки [1; 26; 139; 143; 170].

Согласно данным современных исследований, для реализации фертильной функции женщинами старше 35 лет со сниженным запасом ооцитов в большинстве случаев привлекают методы ЭКО и ПЭ [36; 46; 47]. Эти женщины составляют приблизительно третью часть контингента всех пациентов, которым проводятся ВРТ [180].

Применение ЭКО у 35-летних пациенток и старше со сниженным запасом ооцитов повышает вероятность положительного исхода программы до 15–20 %

[159]. При этом показатели наступления беременности и деторождения у них достоверно ниже, чем у женщин 34 лет и младше [40; 47; 140].

По мнению отдельных исследователей, применение витаминно-минеральных комплексов перед ЭКО и ПЭ устраняет дефицит витаминов и микроэлементов, улучшая, в конечном итоге, эффективность лечения бесплодия [120]. Так, фолиевая кислота снижает риск развития дефектов нервной трубки и других пороков развития у плода [52; 120]. Витамин В6 поддерживает концентрацию магния в плазме и в эритроцитах в пределах референсных значений за счет снижения выведения магния из организма и улучшения его всасывания в кишечнике, что позволяет избежать дополнительных назначений препаратов магния перед проведением ЭКО и ПЭ [54; 120]. Кроме того, поскольку, по мнению ряда исследователей, большинство женщин получают достаточное количество магния с пищей, дополнительное назначение препаратов магния не требуется, кроме случаев нарушения его всасывания в кишечнике, сахарного диабета, а также приема мочегонных препаратов, дигоксина, антибиотиков [83; 154]. Уровень цинка в крови, по результатам отдельных работ, после стимуляции овуляции в программах ЭКО и ПЭ снижается. Нормальный уровень цинка в крови чаще у женщин, у которых в рационе преобладает мясо, рыба и морепродукты, чем у женщин с преобладанием в рационе фруктов и овощей, содержащих мало цинка. Высокий уровень цинка содержат фасоль, орехи и цельные зерна, однако биодоступность цинка в указанных продуктах ниже за счет содержания фитатов, чем в продуктах животного происхождения, поскольку фитаты связывают цинк в кишечнике и образуют нерастворимый комплекс, который блокирует всасывание цинка [145; 187].

На сегодняшний день существуют различные протоколы стимуляции овуляции с применением менотропинов или рекомбинантных форм гонадотропинов, содержащих только ФСГ или одновременно ФСГ и ЛГ [47; 77; 116; 164]. По мнению отдельных авторов, при бесплодии у женщин старше 35 лет с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, субоптимальным ответом яичников на стимуляцию овуляции при применении только ФСГ

предпочтительны комбинированные препараты, содержащие одновременно фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны. Добавление ЛГ в лекарственной форме повышает чувствительность яичников к ФСГ и улучшает фолликулогенез, стимулирует секрецию эстрадиола преовуляторными фолликулами, что способствует росту эндометрия и вызывает более позднюю лютеинизацию фолликулов для нормализации уровня прогестерона в лютеиновой фазе. При применении комбинированных препаратов, содержащих одновременно ФСГ и ЛГ, сохраняются фармакокинетические характеристики каждого составляющего гормона [163; 186].

Вместе с тем, широкий выбор фармакологических средств обеспечивает индивидуальный подход к выбору препаратов и протокола стимуляции программ ЭКО и ПЭ при реализации фертильной функции у женщин старше 35 лет со сниженным запасом ооцитов и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ [44; 47; 133; 140; 153; 160].

Различные практические руководства, касающиеся реализации фертильной функции с помощью ЭКО и ПЭ, рекомендуют для женщин старше 35 лет со сниженным запасом ооцитов использовать короткий протокол стимуляции овуляции [25; 74; 164]. Преимуществом короткого протокола стимуляции овуляции при сниженном запасе ооцитов является факт получения адекватного ответа на стимуляцию, который позволяет сохранить и пролонгировать до преовуляторного периода те фолликулы, которые начинают расти на фоне введения гонадотропинов [44; 111]. Вместе с тем, короткий протокол стимуляции овуляции имеет недостатки, связанные с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (Ант-ГнРГ), необходимых для предотвращения преждевременной овуляции. Эти препараты выраженно подавляют выброс ЛГ аденогипофизом в протоколе стимуляции овуляции ЭКО и ПЭ, что приводит к снижению синтеза предшественников андрогенов в тека-клетках и, соответственно, эстрогенов [113]. Однако применение для стимуляции овуляции в программах ЭКО и ПЭ комбинированных препаратов, содержащих одновременно ФСГ и ЛГ, лишено этого недостатка, поэтому использование короткого протокола

у женщин позднего репродуктивного возраста имеет достаточно хорошие результаты с точки зрения частоты наступления беременности [46; 47; 164].

Что касается эмбриологических методик, то по результатам клинических исследований различных авторов, которые были направлены на оценку роли интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) при лечении бесплодия у женщин старше 35 лет и отсутствии мужского фактора бесплодия в паре, было выявлено, что ИКСИ не улучшает показатель наступления беременности при проведении ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста в сравнении с классическим ЭКО [135; 176; 177].

Нами был проведен скрупулезный поиск литературных данных, касающихся возможных вариантов дополнительной терапии к короткому протоколу стимуляции овуляции программ ЭКО и ПЭ. Авторы зарубежных исследований пришли к выводу, что добавление препаратов СТГ во время фазы стимуляции яичников в программах ЭКО у пациенток с предыдущим «бедным» ответом в анамнезе, приведет к увеличению вероятности клинической беременности. В этих исследованиях изучалась роль препаратов СТГ при ЭКО, когда инъекции препарата начиналась со 2–3-го дня менструального цикла, то есть с началом введения гонадотропинов [72; 129; 130; 131].

Исследователи Оттовского центра лечения бесплодия предложили применять препараты СТГ в менструальном цикле до стимуляции, когда примордиальные фолликулы находятся в фазе набора, что увеличит КАФ к началу менструального цикла, в котором начнется стимуляция. Группой авторов (2008) был предложен 21-й день менструального цикла, предшествующего циклу начала стимуляции, для начала применения препаратов СТГ с продолжением применения в цикле стимуляции овуляции до дня введения триггера овуляции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Авторы выявили значительно большее количество зрелых ооцитов, высокую частоту их оплодотворения и, как результат, более высокие показатели наступления клинической беременности по сравнению с контрольной группой, не получавшей препарат СТГ. Однако авторы указывают на главный недостаток своего исследования – малую численность

выборки, что не дает возможности для широкой экстраполяции полученных результатов [72; 129; 142].

В исследованиях, посвященных изучению влияния содержащихся в гидролизате плаценты человека биологически активных веществ при их применении перед проведением ЭКО и ПЭ, выявлено, что препарат оказывает регуляторное действие на клеточный метаболизм яичников [30; 44; 56; 57]. Наличие в препарате гидролизата плаценты низкомолекулярных сигнальных молекул обеспечивает «homing-effect» (эффект наведения), то есть таргентную доставку компонентов препарата (аминокислот, нуклеотидов, полиненасыщенных жирных кислот, моносахаридов, микро- и макроэлементов в эссенциальной форме) в наиболее чувствительные к ним органы и ткани, что повышает активность клеточного и тканевого дыхания, положительно влияет на процессы метаболизма в ооцитах [23; 41; 44; 63].

Согласно данным зарубежных исследователей, «homing-effect» (эффект наведения) в медицине – способность циркулирующих мезенхимальных стволовых клеток костного мозга или стволовых клеток, введенных экзогенно, находить нишу в поврежденных тканях. Описан и используется «homing-effect» (эффект наведения) мезенхимальных стволовых клеток для повышения терапевтической эффективности, например, при заболеваниях печени [139; 149].

По данным производителя, препарат гидролизата плаценты полностью очищен от гормонов, факторов роста, стволовых клеток, а механизм действия объясняется его молекулярно-клеточными свойствами, реализуемыми через антиоксидантное, противовоспалительное действие компонентов в составе и улучшение клеточного дыхания и метаболизма, в том числе, за счет устранения митохондриальной дисфункции [11; 34; 42; 58].

Также имеются данные о том, что биологически активные вещества, содержащиеся в гидролизате плаценты, активируют пролиферацию фибробластов и повышают экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), который является важным регулятором ангиогенеза в момент роста и восстановления эндометрия [41; 117; 163]. Фибробласты нужны для синтеза предшественников

белков основы соединительной ткани – коллагена, необходимого для нормального развития ооцитов и нормальной структуры эндометрия для успешной имплантации эмбрионов в программах ЭКО и ПЭ [4; 39].

В отдельных источниках литературы описаны схемы применения препаратов магния и цинка при реализации репродуктивной функции с помощью ЭКО у женщин, и доказано их положительное влияние на увеличение ЧНБ [56]. Вместе с тем, во-первых, не изучено влияние данных препаратов на результат ЭКО у женщин старше 35 лет, при снижении овариального резерва и неудачном исходе предыдущих программ ЭКО и ПЭ; во-вторых, нет данных о разнице в количестве и качестве полученных ооцитов, показателей раннего эмбриогенеза; в-третьих, отсутствуют сведения о дне переноса эмбрионов в полость матки [44].

На сегодняшний день, в источниках зарубежной и отечественной литературы не существует единого алгоритма для реализации фертильной функции у женщин старше 35 лет со сниженным запасом ооцитов при бесплодии. В исследованиях не изучены факторы прогноза вероятности реализации фертильной функции после ЭКО и ПЭ у женщин старше 35 лет со сниженным запасом ооцитов. Не до конца изучено влияние ДСТ и характерных для неё особенностей концентраций в сыворотке крови макро- и микроэлементов на физиологию яичников, качество ооцитов и эмбрионов.

Лечение бесплодия у женщин старше 35 лет со сниженным запасом ооцитов в большинстве случаев предусматривает применение стимуляции овуляции экзогенными гонадотропинами в программах ЭКО [47]. Однако на сегодняшний день не выработаны однозначные критерии выбора оптимального протокола стимуляции овуляции, с указанием конкретных гонадотропинов и их доз, целесообразности применения дополнительного лечения для повышения эффективности ЭКО и ПЭ [72].

Таким образом, учитывая высокую частоту встречаемости бесплодия у женщин старше 35 лет со сниженным запасом ооцитов и значимую долю обращаемости этих женщин в клиники ВРТ, необходимо более детально обследовать пациенток, оценивать показатели овариального резерва, СТГ,

особенности соматического и гинекологического анамнеза, макро- и микроэлементы. В связи с этим необходимо разработать единый алгоритм обследования и лечения бесплодия у пациенток старше 35 лет со сниженным запасом ооцитов для повышения частоты наступления беременности и деторождения в программах ЭКО, что обуславливает актуальность данной диссертационной работы.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнялась в течение 2016–2021 гг. на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии факультета интернатуры и последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России. Диссертационная работа отвечает всем этическим требованиям, которые предъявляются к научным работам, на что было получено разрешение комиссии по вопросам биоэтики при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Перед началом обследования все пациентки были проинформированы о характере клинического исследования, применении препаратов и возможных осложнениях. Исследование проводилось после получения согласия пациентов на участие в нем.

Работа выполнялась на базе ДОНЕЦКОГО РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (генеральный директор – член-корреспондент НАМНУ, д. м. н., профессор Чайка Владимир Кириллович), а также на базе Частного предприятия «Украино-французский медицинский центр репродуктивных функций человека «Семь-Я»» (генеральный директор – Хуцишвили Вахтанг Александрович).

Для достижения поставленной цели и решения задач была разработана программа исследования, реализующая принцип этапности выполнения работы (Рисунок 2.1).

Критерии включения пациенток в исследование и исключения из него отвечали целям соответствующих этапов проводимого исследования и представлены в Таблице 2.1.



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Таблица 2.1 – Критерии включения пациенток в исследование и исключения из него [44]

Этап	Критерии включения	Критерии исключения
I	<ul style="list-style-type: none"> – Женщины с бесплодием, имеющие в анамнезе до трех попыток ЭКО и ПЭ – Возраст 35–42 года 	<ul style="list-style-type: none"> – Мужской фактор бесплодия – ЭКО с донорскими ооцитами – Преждевременная недостаточность яичников
II–III	<ul style="list-style-type: none"> – Женщины с бесплодием, имеющие в анамнезе до трех попыток ЭКО и ПЭ – Возраст 37–42 года – Длительность бесплодия ≥ 6 лет – Гормональные и УЗ-показатели сниженного овариального резерва (АМГ < 1,2 нг/мл, ФСГ > 10 мМЕ/мл, КАФ < 7) – СТГ < 1,71 нг/мл – Добровольное информированное согласие пациентки 	<ul style="list-style-type: none"> – Мужской фактор бесплодия – ЭКО с донорскими ооцитами – Преждевременная недостаточность яичников – Маточный фактор бесплодия – Тяжелая соматическая патология, при которой противопоказано ЭКО – Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – Беременность и лактация – Отказ от участия в исследовании

На первом этапе с целью изучения факторов риска неудачного исхода ЭКО и ПЭ проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 600 амбулаторных карт женщин позднего репродуктивного возраста 35–42 лет, имеющих ЭКО и ПЭ в анамнезе. Было выявлено, что у 455 (75 %) женщин позднего репродуктивного возраста беременность не наступила после проведения ЭКО и ПЭ. Таким образом, были сформированы две группы: P1 – 145 женщин, у которых беременность наступила после проведения ЭКО и ПЭ, P2 – 455 пациенток, у которых беременность не наступила после ЭКО и ПЭ [45]. Выполнен сравнительный анализ архивных данных пациенток групп P1 и P2 по соматическому и гинекологическому анамнезу, гормональным и ультразвуковым показателям.

На втором этапе было проведено проспективное клинико-лабораторное обследование и лечение 116 женщин позднего репродуктивного возраста 37–42 лет, имеющих от 1 до 3 неудачных попыток ЭКО и ПЭ в анамнезе, с длительностью бесплодия 6 лет и более, сниженным овариальным резервом (АМГ < 1,2 нг/мл, ФСГ > 10 мМЕ/мл, КАФ < 7), показателем СТГ < 1,71 нг/мл [44]. Вся выборка была разделена на две группы: I группа – 59 женщин, которые к короткому протоколу стимуляции овуляции ЭКО и ПЭ получали дополнительное лечение (препараты цинка, гидролизата плаценты и СТГ); II группа – 57 женщин, которые не получали дополнительное лечение к стимуляции овуляции по короткому протоколу в программе ЭКО и ПЭ. Сравнимые группы были сопоставимы по распределениям анамнестических данных, основных и сопутствующих диагнозов, гормональным и ультразвуковым показателям.

На третьем этапе была проведена оценка эффективности предложенной терапии. Оценена частота реализации репродуктивной функции (наступление беременности и деторождение) у женщин позднего репродуктивного возраста обследуемых групп.

Что касается методов исследования, которые нашли применение в данной работе, то в их выборе, главным образом, руководствовались следующими принципами.

Обследование всех участников исследования было проведено согласно следующим нормативным документам [67; 68; 84]:

– Приказ Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики от 08.05.2019 № 839 (с изменениями) «Об утверждении Унифицированного клинического протокола медицинской помощи «Диагностика и лечение женского бесплодия»»;

– Приказ Министерства здравоохранения Украины от 29.11.2004 № 579 (с изменениями) «Об утверждении Порядка направления женщин для проведения первого курса лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий по абсолютным показаниям за бюджетные средства»;

– Приказ Министерства здравоохранения Украины от 09.09.2013 № 787 (с изменениями) «Об утверждении Порядка применения вспомогательных репродуктивных технологий в Украине».

Во время клинического обследования пациенток проводили сбор данных соматического, гинекологического, репродуктивного, семейного анамнеза, которые отображали в амбулаторных картах пациенток [44]. Обязательные к регистрации данные: ФИО, возраст, место проживания, семейное положение, возраст супруга, сведения о наличии профессиональных вредностей; данные анамнеза (гинекологического, акушерского, экстрагенитальных заболеваний), оперативные вмешательства в анамнезе и их объем; вид и форма бесплодия, показатели гормонального и ультразвукового исследования, показатели микроэлементов, сведения о перенесенных методах ВРТ; анамнез матерей пациенток (преждевременная менопауза до 40 лет, преэклампсия во время беременности, преждевременные роды); консультация смежных специалистов (по показаниям).

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппарате «SonoScape S20 Exp» с использованием конвексного датчика частотой

3,5–5,5 МГц и эндокавитального датчика частотой 5,5–7,5 МГц [44]. При проведении УЗИ в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла (со 2-го по 5-й день) проводили подсчет КАФ, оценивали объем яичников; определяли расположение, размеры и форму матки, особенности структуры миометрия; структуру и толщину эндометрия. В период стимуляции овуляции проводили регулярные УЗИ с оценкой диаметра фолликулов, структуры и толщины эндометрия в динамике с ранней фолликулярной фазы цикла до дня пункции преовуляторных фолликулов ЭКО и ПЭ.

На базе Украинско-французского медицинского центра репродуктивных функций человека «Семь-я» пациенткам проводили гормональное обследование и определение микроэлементов. Иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентной детекцией на аппарате «Cobas E411» («Roche, Hitachi», Швейцария) изучали показатели: ЛГ, ФСГ, E_2 , тестостерон, ПРЛ, АМГ, СТГ, прогестерон [23; 44]. Все указанные гормоны, кроме прогестерона, изучали со 2-го по 5-й день менструального цикла [44]. Прогестерон оценивали в среднем на 18–21-й день менструального цикла. Для определения гормонов использовали тест-системы: «LH Roche Diagnostics» (Германия), «FSH Roche Diagnostics» (Германия), «Estradiol II Roche Diagnostics» (Германия), «Testosterone II Roche Diagnostics» (Германия), «Prolactin II Roche Diagnostics» (Германия), «Elecsys® АМН Plus», «hGH Roche Diagnostics» (Германия), «Progesterone II Roche Diagnostics» (Германия) [44].

Гормоны щитовидной железы: ТТГ, трийодтиронин (Т3), тироксин (Т4), антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО); β -субъединицу ХГЧ изучали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на иммуноферментном анализаторе «Immuno Chem 2100» («НТИ», США), тест-система «Алкор Био». Забор крови проводился натощак, в спокойном состоянии.

Содержание магния (Mg) в сыворотке крови определяли колориметрическим методом на аппарате «Cobas-c-111» («Roche», Швейцария), тест-система «MG2, Roche Diagnostics» (Германия) [23].

Содержание цинка (Zn) в сыворотке крови определяли колориметрическим методом на аппарате «Beckman Coulter AU 480» («Beckman Coulter», Япония), тест-система – колориметрический фотометрический тест для количественного определения цинка в сыворотке, плазме и моче человека на анализаторах «Beckman Coulter» серии AU, для диагностики *in vitro* («Beckman Coulter», Япония) [23; 44].

Психодиагностическое обследование женщин позднего репродуктивного возраста осуществлялось при условии получения их информированного согласия и включало: самоопросник депрессии CES-D и шкалу самооценки уровня тревожности Спилбергера–Ханина [33; 73; 92].

Для оценки показателей спермограммы использовали 5-е и 6-е издание руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (2010, 2021 гг.) [183; 184]. Для фертильной спермы и пригодной для проведения ЭКО и ПЭ были характерны следующие показатели спермограммы: объем семенной жидкости – более 1,5 мл; концентрация спермиев в 1 мл семенной жидкости – более 15 млн/мл; общее число спермиев в семенной жидкости – более 39 млн; общая подвижность спермиев (PR+NP, %) – более 40 %; прогрессивно подвижные (PR, %) – 32 % и более; живые спермии – более 58 %; морфология спермиев (отношение нормальных и патологических спермиев) – 4 % и более.

Качество ооцитов и эмбрионов определяли по существующим международным критериям (Gardner D. K. и Schoolcraft W. B., 1999) [23; 127].

2.2. Методы терапии у женщин старше 35 лет для реализации ими репродуктивной функции

Лечение методом ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста включало следующие этапы.

Первый этап. Изучение соматического и гинекологического анамнеза, характера операций на гонадах и ОМТ, определение гормональных и ультразвуковых показателей овариального резерва. Консультация смежных

специалистов, при необходимости – дообследование и коррекция хронических заболеваний.

Второй этап. Подготовка к протоколу стимуляции. За 3 месяца до вступления в цикл стимуляции овуляции ЭКО и ПЭ и непосредственно в цикле стимуляции овуляции пациенткам назначался прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолаты (800 мкг), витамины группы В, холекальциферол (витамин Д3) и йод [85].

Дополнительно женщинам I группы проспективного исследования назначали:

– в течение 3 месяцев до вступления и во время проведения программы ЭКО и ПЭ – препарат цинка в дозе 10 мг по 1 шипучей таблетке 2 раза в день во время или после еды, предварительно растворив таблетку в стакане (200 мл) питьевой воды [23; 89];

– гидролизат плаценты по 4 мл 2 раза в неделю с 3-го дня предшествующего менструального цикла в течение двух недель, затем по 4 мл 1 раз в неделю до начала следующего менструального цикла, в котором начиналась стимуляция [23; 42; 44].

Методика введения препарата гидролизата плаценты в акупунктурные точки схематически представлена на Рисунке 2.2. На протяжении менструального цикла происходила поочередная смена выбранных акупунктурных точек с целью предотвращения развития липоатрофии.

Методику разработала д. м. н., профессор Аполихина И. А. – руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова МЗ РФ [64].

Третий этап. В рамках проспективного исследования для стимуляции овуляции у женщин 37–42 лет проводили базовую программу ЭКО и ПЭ по короткому протоколу. Использовали менопаузальные гонадотропины и Ант-ГнРГ. Гонадотропины вводили с ранней фолликулярной фазы менструального цикла (со 2-го или 3-го дня), к 6-му или 7-му дню стимуляции

при диаметре растущих фолликулов 14 мм вводили Ант-ГнРГ до введения триггера овуляции. Короткий протокол стимуляции овуляции схематически представлен на Рисунке 2.3.

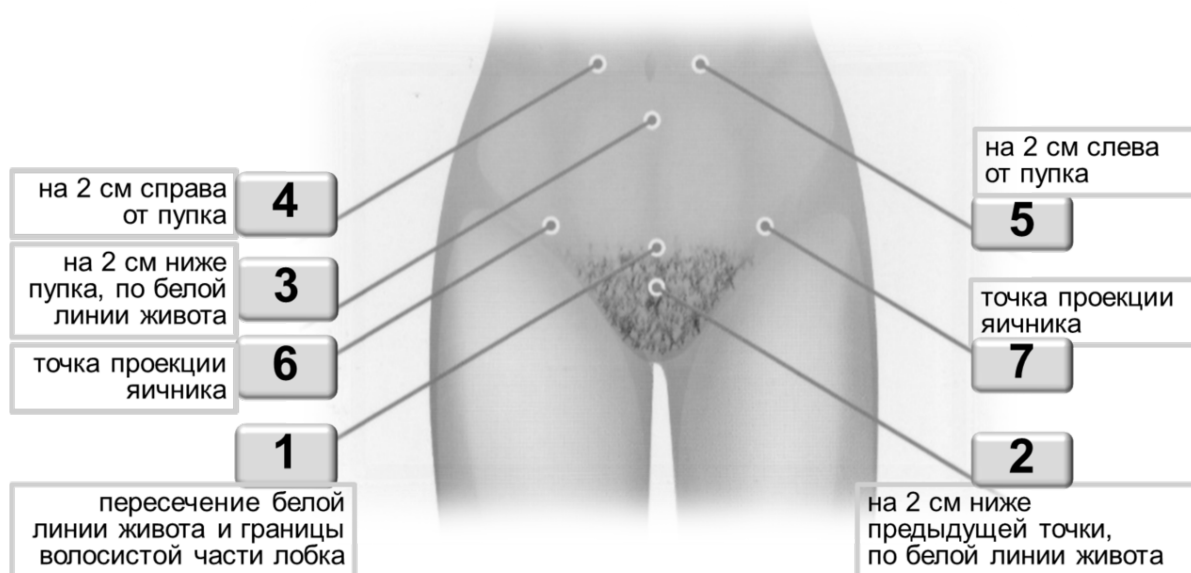


Рисунок 2.2 – Методика введения препарата гидролизата плаценты в акупунктурные точки



Рисунок 2.3 – Короткий протокол стимуляции овуляции ЭКО и ПЭ

Помимо вышеуказанных препаратов цинка и гидролизата плаценты пациентки основной группы проспективного исследования дополнительно к короткому протоколу стимуляции овуляции получали терапию препаратами СТГ, которые назначались после осмотра и согласования с эндокринологом [52].

Препараты СТГ вводили путем ежедневной подкожной инъекции в дозировке 0,3 мг/сут. (эквивалент 0,9 МЕ), начиная с 21-го дня предшествующего стимуляции овуляции менструального цикла и до дня введения триггера овуляции [23; 44].

Решение о выборе 21-го дня цикла предшествующего стимуляции овуляции для старта введения препаратов СТГ обусловлено естественными процессами фолликулогенеза – фазой набора преантральных фолликулов, поэтому введение препаратов СТГ в конце лютеиновой фазы цикла (на 21-й день) способствует набору большего числа фолликулов, которые могут пойти в рост при стимуляции овуляции в следующем менструальном цикле. После регрессии желтого тела и падения уровней половых гормонов происходит повышение уровня ФСГ в сыворотке крови, под действием которого антральные фолликулы с содержащимися в них ооцитами вступают в рост [12].

Прием данных препаратов был утвержден и принят Этическим комитетом ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, протокол № 2/16 от 09.03.2017.

Короткий протокол стимуляции овуляции

1. Ультразвуковой контроль роста фолликулов.
2. Введение триггера овуляции. За 35–36 часов до пункции, при размере фолликулов 18 мм при УЗИ – в/м инъекция экзогенного ХГЧ в дозе 10 000 МЕ.
3. Трансвагинальная пункция преовуляторных фолликулов с извлечением ооцитов под УЗИ мониторингом. После введения триггера овуляции, через 35–36 часов, все полученные преовуляторные фолликулы были отпунктированы под УЗИ мониторингом с помощью УЗ вагинального (эндокавитального) датчика с адаптером, в который вводилась игла для пункции, содержащей гиперэхогенную метку для лучшей визуализации при заборе фолликулярной жидкости. Забор фолликулярной жидкости с ооцитами после прокола фолликула иглой проводили с помощью системы аспирации, в которой создавалась отрицательное давление до 150 мм водн. ст. Пробирки, подключенные к системе аспирации, менялись операционной сестрой, заполненные пробирки передавались эмбриологу. Количество аспирированной жидкости измеряли в миллилитрах, данные вносили

в протокол. Осмотр фолликулярной жидкости и поиск ооцитов эмбриолог проводил в ламинарном боксе под микроскопом с подогреваемой поверхностью в одноразовых стерильных чашках Петри с дальнейшим переносом ооцитов в специальные среды четырёхлуночного планшета для оплодотворения и культивирования эмбрионов.

4. Сдача семенной жидкости и подготовка ее к оплодотворению ооцитов. Семенную жидкость муж сдавал после пункции преовуляторных фолликулов жены в стерильный пластиковый контейнер с указанием фамилии мужа и жены. Эмбриолог после осмотра записывал параметры семенной жидкости (объём, вязкость, общее количество спермиев и в 1 мл, подвижность, морфологию, их жизнеспособность и лейкоциты) в журнал и протокол культивирования эмбрионов. После разжижения семенная жидкость переносилась в стерильные пластиковые пробирки со специальной средой для центрифугирования и отмывки.

5. Оплодотворение ооцитов, культивирование эмбрионов. После обработки семенной жидкости в специальных питательных средах и центрифугирования (центрифуга ЕВА–21, Германия), эмбриолог проверял качество спермиев под микроскопом и приступал к оплодотворению полученных ооцитов. Четырёхлуночный планшет с оплодотворенными ооцитами помещался в инкубатор (NU-8500E, США). Утром следующего дня, в среднем через 17–20 часов, эмбриолог оценивал качество оплодотворения ооцитов, путём подсчета числа пронуклеусов (в норме 2), которые переносились в другую лунку со свежей питательной средой для дробления эмбрионов. Эмбриолог продолжал визуальный мониторинг эмбрионов каждый день в течение трех или пяти суток до их переноса в полость матки.

6. Перенос эмбрионов в полость матки на третьи или пятые сутки культивирования эмбрионов. При наличии более четырех визуально нормальных эмбрионов на третьи сутки пациенткам предлагали дальнейшее культивирование до стадии морулы и бластоцисты и, соответственно, перенос на 5–6-е сутки культивирования эмбрионов. После эмбриотрансфера и извлечения катетера из полости матки, врач-эмбриолог под контролем микроскопа осматривал

оставшееся содержимое катетера, с целью исключения оставшихся эмбрионов в катетере. Было рекомендовано переносить 1–2 эмбриона.

7. Поддержка секреторной фазы цикла после переноса эмбрионов в полость матки. После переноса рекомендовалась поддержка секреторной фазы цикла ЭКО гестагенами интравагинально до 600 мг/сут. При недостаточной толщине эндометрия пациентки продолжали прием эстрадиола гемигидрата 2–4 мг/сутки.

8. Диагностика беременности, ведение и родоразрешение. Через две недели после эмбриотрансфера в полость матки пациенткам было рекомендовано сдать кровь на анализ уровня β -субъединицы ХГЧ методом ИФА. Через четыре недели от переноса эмбрионов в полость матки и при положительном уровне ХГЧ в сыворотке крови проводили УЗИ (Toshiba Aplio MX (с каналом доплера), Япония) для подтверждения беременности и определения количества плодных яиц. Диспансерное наблюдение за беременными проводили в условиях женской консультации Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства.

2.3. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с помощью программного пакета статистического анализа «SPSS Statistics» и табличного редактора Excel для Windows.

Для проверки нормальности распределения данных использовали χ^2 -критерий и тест Шапиро–Уилка. При нормальном распределении оперировали параметрическими критериями, а именно: для количественных признаков вычисляли среднее арифметическое значение показателя (M), ошибку среднего (m); для качественных – абсолютную и относительную частоту. Полученные данные представлены в формате $M \pm m$.

При распределении, отличном от нормального, применяли непараметрические критерии, а именно: для количественных признаков вычисляли медиану выборки, I и III квартиль, границы 95 %-го доверительного интервала. При сравнении выборок использовали критерии χ^2 , Стьюдента, метод

углового преобразования Фишера. Различие считали достоверным при значениях $p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$.

Для выявления факторов риска неудачного результата при ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста использовали Байесовский метод. Оценку информативности выявленных факторов риска осуществляли по общепринятой методике (метод Вальда).

Для выявления корреляционной связи между признаками рассчитывали коэффициент линейной корреляции Пирсона (для нормального распределения) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (если распределение значений не было нормальным) (ρ). В работе представлены значения ρ , характеризующие наличие средней и сильной связи. Достоверность полученных коэффициентов определяли с учетом числа степеней свободы, в работе приведены значения, удовлетворяющие условию $p < 0,01$ и $p < 0,05$.

Поиск порогового значения СТГ осуществлялся с помощью сортировки и ранжирования данных амбулаторных карт 600 пациенток позднего репродуктивного возраста 35–42 лет, с результативными и неудачными исходами ЭКО и ПЭ.

Оценку эффективности разработанного комплекса мероприятий проводили с применением статистических методов клинической эпидемиологии.

ГЛАВА 3

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ИМЕЮЩИХ В АНАМНЕЗЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ И ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ

3.1. Ретроспективный клинико-статистический анализ исходов ЭКО и ПЭ у женщин 35–42 лет на основании данных амбулаторных карт

С целью изучения факторов риска неудачного исхода программ ЭКО и ПЭ проведен ретроспективный клинико-статистический анализ результатов лечения бесплодия у 600 пациенток позднего репродуктивного возраста (35–42 лет) на основании данных амбулаторных карт. Из общей выборки методом стратификации по результату лечения были сформированы две группы: группа P1 состояла из 145 (24,17 %) женщин, у которых беременность наступила после проведения ЭКО и ПЭ; в группу P2 было включено 455 (75,83 %) женщин, у которых после проведения ЭКО и ПЭ беременность не наступила.

Возраст женщин группы P1 был от 35 до 38 лет ($36,39 \pm 0,78$), тогда как возраст женщин группы P2, у которых беременность не наступила, был несколько больше – от 37 до 42 лет ($37,95 \pm 1,19$), $p < 0,001$ (Рисунок 3.1) [43; 45; 60].

При анализе семейного статуса было выявлено, что все женщины сравниваемых групп были замужем, при этом повторный брак был у 32 (22,07 %) женщин группы P1 и у 121 (26,59 %) женщины группы P2, $p > 0,05$ [45]. При том, что в сравниваемых группах возраст мужей был в пределах 28–47 лет, средние его значения не имели достоверно значимой разницы ($38,62 \pm 2,73$ лет в P1 группе против $38,68 \pm 2,55$ лет в группе P2, $p > 0,05$).

Пациентки сравниваемых групп в подавляющем большинстве (132 (91,03 %) в группе P1 и 421 (92,53 %) – в группе P2, $p > 0,05$) случаев были горожанками,

тогда как в сельской местности проживала лишь каждая десятая (13 (8,97 %) и 34 (7,47 %) женщины групп P1 и P2 соответственно, $p > 0,05$). Таким образом, по данному параметру между сравниваемыми группами не было обнаружено значимой разницы.

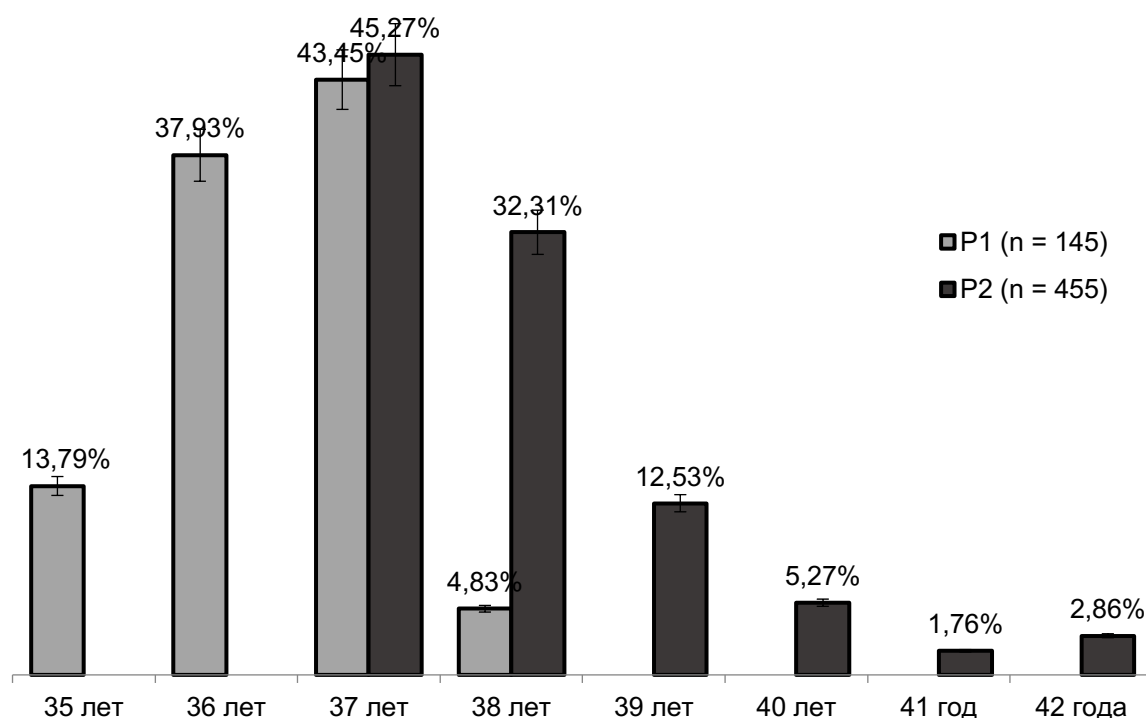


Рисунок 3.1 – Распределение по возрасту женщин сравниваемых групп

Что касается рода деятельности, то и по этому параметру также не было обнаружено значимой разницы между сравниваемыми группами. Так, работающими были более половины пациенток (P1 группа – 98 (67,59 %), P2 группа – 279 (61,32 %), $p > 0,05$), тогда как каждая третья женщина в каждой из сравниваемых групп вела домашнее хозяйство (соответственно, 47 (32,41 %) и 176 (38,68 %) женщин, $p > 0,05$) (Рисунок 3.2). Ни одна из пациенток ретроспективного исследования, судя по записям в амбулаторных картах, не упомянула о профессиональных вредностях.

Из 145 женщин группы P1 у 114 (78,62 %) беременность завершилась срочными одноплодными родами, у 3 (2,07 %) – срочными родами двойней. Преждевременными родами одним плодом завершились 11 (7,59 %) беременностей, двойней – 2 (1,38 %). У 12 (8,27 %) женщин имела место

замершая беременность до 10 недель, у 3 (2,07 %) – поздний самопроизвольный аборт (Рисунок 3.3) [43; 60].

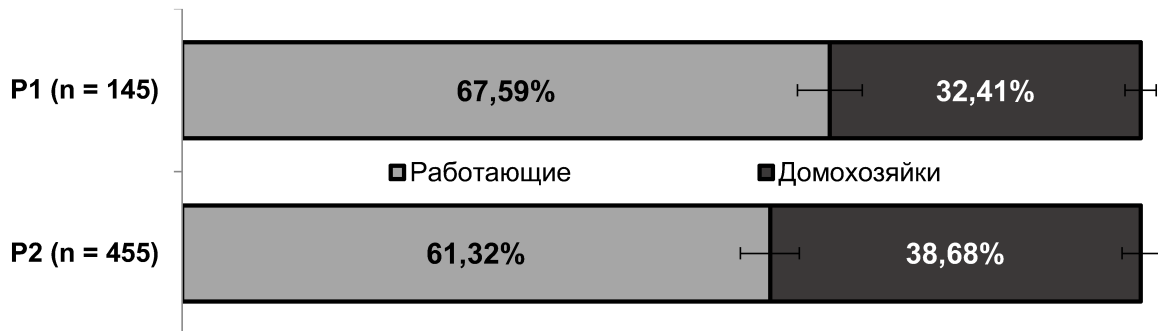


Рисунок 3.2 – Социальное положение женщин сравниваемых групп

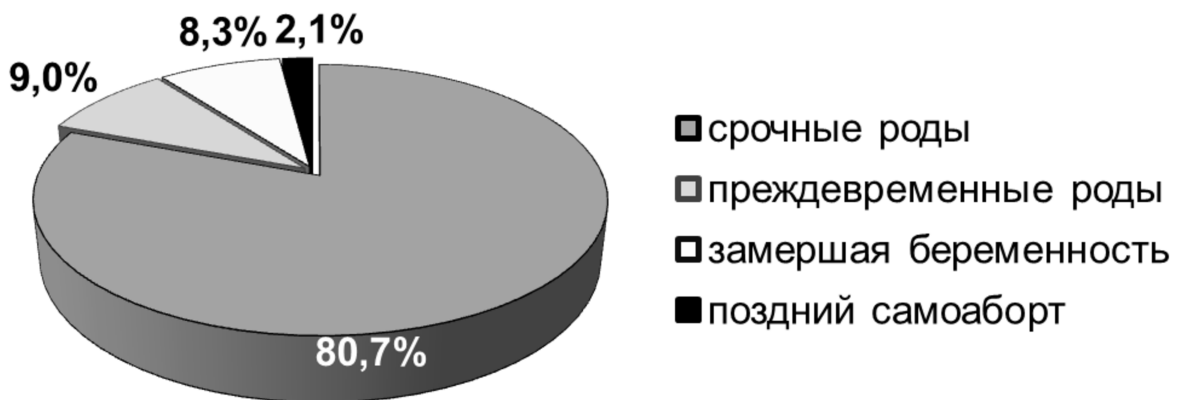


Рисунок 3.3 – Исходы беременности после ЭКО у пациенток группы P1 (n = 145)

Анализ данных о продолжительности бесплодия позволил выявить по данному параметру существенную разницу между пациентками сравниваемых групп. Так, женщины группы P1 страдали бесплодием от 1 до 6 лет, причем длительность бесплодия до 3 лет была у каждой третьей (47 (32,41 %)) пациентки. У женщин группы P2 длительность бесплодия была от 6 лет до 21 года, при этом у подавляющего большинства – до 10 лет (443 (97,36 %)). Средняя продолжительность бесплодия в группе P1 составила $4,79 \pm 1,11$ лет, в группе P2 – $6,19 \pm 2,10$ лет, $p < 0,001$.

Что касается вида бесплодия, то значимые различия между группами не были выявлены. Так, первичным бесплодием страдали 80 (55,17 %) пациенток

группы P1 и 249 (54,73 %) женщин группы P2, вторичным – соответственно 65 (44,83 %) и 206 (45,27 %) пациенток, $p > 0,05$.

Трубно-перитонеальная форма бесплодия была доминирующей при показаниях к ЭКО и ПЭ в обеих группах: для 116 (80,00 %) женщин группы P1 и 337 (74,04 %) женщин группы P2, $p > 0,05$. Однако у женщин группы P2 значимо чаще, чем у женщин группы P1, был снижен овариальный резерв (102 (70,34 %) случая против 402 (88,35 %), $p < 0,05$) (Рисунок 3.4) [43; 60].

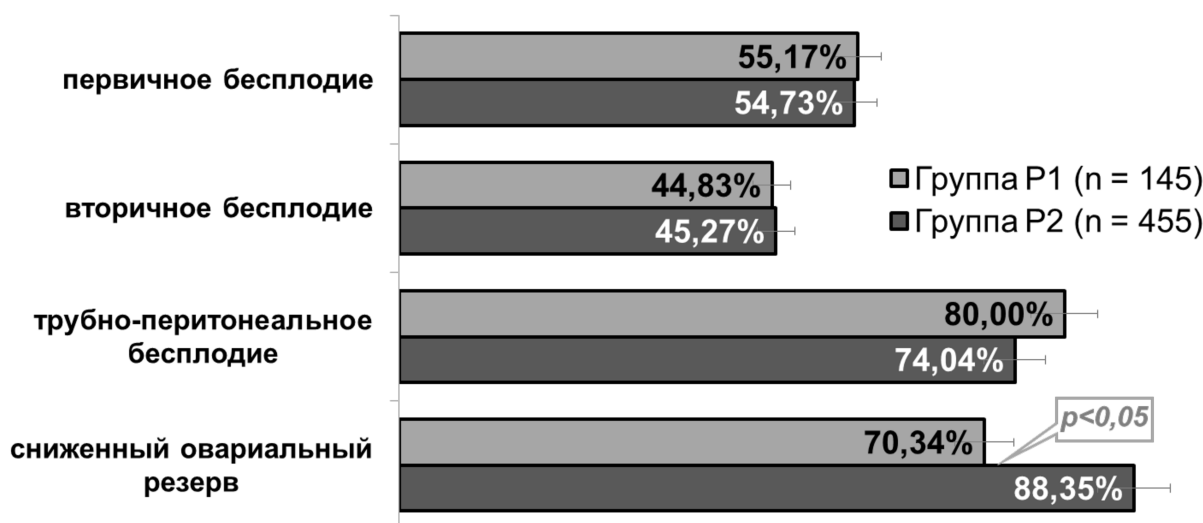


Рисунок 3.4 – Вид и форма бесплодия у женщин сравниваемых групп [60]

При изучении гинекологического анамнеза у женщин сравниваемых групп нами были выявлены некоторые особенности. Так, возраст менархе у пациенток обеих групп был в пределах от 9 до 16 лет, при этом в большинстве случаев дебют менструальной функции приходился на возраст $12,41 \pm 1,35$ года в группе P1 и $12,39 \pm 1,34$ года в группе P2, $p > 0,05$.

На нарушение менструального цикла в анамнезе указывала, в среднем, каждая вторая пациентка (70 (48,28 %) женщин группы P1 и 246 (54,07 %) – группы P2, $p > 0,05$). Укорочение менструального цикла до 22–24 дней, которое согласно данным литературы имеет прогностически неблагоприятный прогноз для исхода программ ВРТ, было выявлено только у женщин группы P2 (42 (9,23 %) случая, $p < 0,001$). Выявлена средняя прямая корреляционная связь между

возрастом женщин 39 лет и старше и укорочением менструального цикла до 22–24 дней ($\rho = 0,56$ при $p < 0,0001$).

Жалобы на дисменорею (болезненную менструацию) предъявляла каждая третья пациентка в сравниваемых группах (45 (31,03 %) женщин группы P1 и 151 (33,19 %) женщина группы P2, $p > 0,05$). Указание на предменструальный синдром (ПМС) имело место в каждом втором случае в амбулаторных картах пациенток сравниваемых групп (67 (46,21 %) – в группе P1 и 223 (49,01 %) – в группе P2, $p > 0,05$) [60].

Половой дебют у пациенток в группах P1 и P2 произошел в возрасте $18,63 \pm 2,05$ лет, $p > 0,05$.

При оценке материала архива амбулаторных карт женщин позднего репродуктивного возраста было выявлено, что контрацепцию до начала планирования беременности использовали 98 (67,59 %) женщин группы P1 и 331 (72,75 %) женщин группы P2, $p > 0,05$. При этом в приоритете были барьерный метод контрацепции (презерватив) для 84 (57,93 %) женщин группы P1 и 277 (60,88 %) женщин группы P2, а также комбинированные оральные контрацептивы (КОК) для 49 (33,79 %) и 155 (34,07 %) женщин соответственно, $p > 0,05$. Внутриматочные контрацептивы (ВМК) значительно чаще использовали женщины группы P2 (13 (2,86 %) против 1 (0,69 %) пациентки группы P1, $p < 0,05$) [60].

Акушерский анамнез пациенток групп P1 и P2 имел следующие особенности. Не было выявлено значимой разницы между сравниваемыми группами в показателях частоты срочных нормальных родов (18 (12,41 %) и 45 (9,89 %) случаев, $p > 0,05$), кесарева сечения (2 (1,38 %) и 16 (3,52 %), $p > 0,05$), внематочной беременности (однократно – в 10 (6,90 %) и 50 (10,99 %) случаях, и дважды – в 11 (7,59 %) и 30 (6,59 %) случаях соответственно, $p > 0,05$). Что касается прерывания беременности, то на аборт в анамнезе указывали 18 (12,41 %) женщин в группе P1 и вдвое чаще в группе P2 – 122 (26,81 %) женщины, $p < 0,01$. При этом один аборт имели 86 (18,90 %) пациенток группы P2 и 14 (9,66 %) – P1 группы ($p < 0,01$), а два аборта и более – соответственно 36 (7,91 %) и 4 (2,76 %) женщины в сравниваемых группах ($p < 0,01$).

Особенности гинекологического анамнеза женщин 35–42 лет представлены в Таблице 3.1, из которой видно, что в гинекологическом статусе у пациенток в группе P2 чаще, чем в группе P1 выявлены эндометриодные кисты яичников (односторонние – 24,18 % против 10,34 %, двухсторонние – 4,84 % против 0,69 %, $p < 0,001$) и эндометриоз тазовой брюшины (17,36 % против 8,97 %, $p < 0,01$). Во всех случаях по поводу кист яичников, кроме функциональных, было произведено оперативное лечение [60].

Таблица 3.1 – Особенности гинекологического анамнеза женщин 35–42 лет (абс., %) [60]

Показатели	Группа P1, n = 145	Группа P2, n = 455
Кисты яичников, в том числе:	63 (43,45 %)	245 (53,85 %)*
– функциональные кисты	29 (20,00 %)	95 (20,88 %)
– односторонние эндометриодные кисты	15 (10,34 %)	110 (24,18 %)***
– двухсторонние эндометриодные кисты	1 (0,69 %)	22 (4,84 %)***
– дермоидные кисты односторонние	3 (2,07 %)	8 (1,76 %)
– дермоидные кисты двухсторонние	0 (0,00 %)	1 (0,22 %)
– параовариальные кисты	8 (5,52 %)	16 (3,52 %)
Гидросальпинкс	16 (11,03 %)	53 (11,65 %)
Сактосальпинкс	14 (9,66 %)	38 (8,35 %)
Эндометриоз тазовой брюшины (по данным послеоперационных выписок)	13 (8,97 %)	79 (17,36 %)**
Хронический эндометрит	4 (2,76 %)	13 (2,86 %)
Миома матки	29 (20,00 %)	69 (15,16 %)
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	15 (10,34 %)	24 (5,27 %)
Патология шейки матки	60 (41,38 %)	177 (38,90 %)
Примечания		
1 * – значимое отличие от показателя группы P1, $p < 0,05$;		
2 ** – значимое отличие от показателя группы P1, $p < 0,01$;		
3 *** – значимое отличие от показателя группы P1, $p < 0,001$.		

Изучение основных данных гинекологического анамнеза позволило выявить существенные различия в факторах, которые свидетельствовали об их влиянии на реализацию фертильной функции у женщин. У подавляющего большинства женщин группы P2 имели место оперативные вмешательства на гонадах и ОМТ, что существенно превосходило аналогичный показатель группы P1, $p < 0,05$ (Таблица 3.2) [45; 60].

Таблица 3.2 – Характер и объем оперативных вмешательств в анамнезе у женщин 35–42 лет ретроспективного исследования (абс., %) [60]

Показатели	Группа P1, n = 145	Группа P2, n = 455
Оперативное вмешательство, в том числе:	83 (57,24 %)	328 (72,09 %)***
– одно оперативное вмешательство	62 (42,76 %)	229 (50,33 %)***
– повторное оперативное вмешательство	21 (14,48 %)	94 (20,66 %)***
– более двух оперативных вмешательств	0 (0,00 %)	5 (1,10 %)
Цистэктомия односторонняя	23 (15,86 %)	105 (23,08 %)*
Цистэктомия двухсторонняя	2 (1,38 %)	30 (6,59 %)***
Резекция яичников односторонняя	7 (4,83 %)	43 (9,45 %)*
Резекция яичников двухсторонняя	5 (3,45 %)	54 (11,87 %)***
Аднексэктомия	0 (0,00 %)	7 (1,54 %)**
Овариодриллинг	16 (11,03 %)	93 (20,44 %)**
Сальпингэктомия односторонняя	24 (16,55 %)	58 (12,75 %)
Сальпингэктомия двухсторонняя	38 (26,21 %)	105 (23,08 %)
Консервативная миомэктомия	1 (0,69 %)	0 (0,00 %)
Удаление кисты бартолиниевой железы	0 (0,00 %)	1 (0,22 %)
Мануальная вакуумная аспирация (МВА) полости матки	27 (18,62 %)	101 (22,20 %)
Гистероскопия, полипэктомия	36 (24,83 %)	135 (29,67 %)
Примечания		
1 * – значимое отличие от показателя группы P1, $p < 0,05$;		
2 ** – значимое отличие от показателя группы P1, $p < 0,01$;		
3 *** – значимое отличие от показателя группы P1, $p < 0,001$.		

При проведении ретроспективного анализа было выявлено, что оперативные вмешательства на внутренних половых органах имели в анамнезе 83 (57,24 %) женщины в группе P1 и 328 (72,09 %) женщин в группе P2 ($p < 0,001$).

Так, в анамнезе у пациенток группы P2, в отличие от P1, значимо чаще были оперативные вмешательства на яичниках (232 (50,99 %) и 47 (32,41 %) соответственно, $p < 0,001$). Двухсторонняя цистэктомия и резекция яичников отмечены в анамнезе пациенток группы с нереализованной репродуктивной функцией соответственно в 4 и 3 раза чаще, чем в группе P1, $p < 0,001$. Также в анамнезе у женщин в группе P2 односторонняя цистэктомия и резекция яичников были значимо чаще, чем в группе P1, $p < 0,05$. Женщины P2 группы в 2 раза чаще имели овариодриллинг в анамнезе, чем женщины группы P1, $p < 0,01$ [43].

Важно отметить, что при анализе результатов послеоперационных гистологических исследований пациенток позднего репродуктивного возраста гипопластический тип яичников был отмечен в группе P2 (246 (54,07 %) случаев) в 3,6 раза чаще, чем в группе P1 (41 (15,17 %) случай), $p < 0,001$ [60].

Были дополнительно рассмотрены данные анамнеза матерей пациенток ретроспективного исследования, касающиеся факта преждевременной менопаузы (до 40 лет) у матери пациентки, наличия преэклампсии во время беременности и срока родов, от которых родилась пациентка [21]. Итак, на преждевременную менопаузу у матери значимо чаще указывали пациентки группы P2, чем пациентки группы P1 (соответственно 38 (8,35 %) и 4 (2,76 %) случая, $p < 0,01$). Кроме того, женщины группы P2 чаще, чем женщины группы P1 были рождены от осложненной преэклампсией беременности (185 (40,66 %) и 35 (24,14 %) случаев соответственно, $p < 0,001$) и преждевременных родов (102 (22,42 %) против 22 (15,17 %) случаев соответственно, $p < 0,05$) [21; 45].

На основании гормональных и ультразвуковых показателей со 2-го по 5-й день менструального цикла, имеющих в амбулаторных картах пациенток ретроспективного исследования, оценивали состояние их овариального резерва. Если уровень ФСГ значимо не различался в двух группах (в группе P1 показатель ФСГ $10,41 \pm 3,64$ мМЕ/мл, в группе P2 – $11,13 \pm 5,40$ мМЕ/мл, $p > 0,05$), то

уровень АМГ в группе P1 был значимо выше, чем в группе женщин P2 (соответственно $1,48 \pm 0,77$ нг/мл и $1,08 \pm 0,63$ нг/мл, $p < 0,001$) [45]. Кроме того, при оценке показателя СТГ также было выявлено достоверное различие между группами P1 и P2 (соответственно $4,87 \pm 1,15$ и $1,71 \pm 1,10$ нг/мл, $p < 0,001$) (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Особенности гормонального профиля женщин позднего репродуктивного возраста сравниваемых групп ($M \pm m$)

Показатель, ед.изм.	Группа P1, n = 145	Группа P2, n = 455
Е ₂ , пг/мл	$36,81 \pm 8,94$	$36,52 \pm 8,82$
Прогестерон, нг/мл	$7,25 \pm 4,27$	$7,95 \pm 4,10$
СТГ, нг/мл	$4,87 \pm 1,15$	$1,71 \pm 1,10^*$
Тестостерон, нмоль/л	$1,26 \pm 0,65$	$1,27 \pm 0,66$
ПРЛ, нг/мл	$15,83 \pm 6,57$	$16,78 \pm 7,53$
ЛГ, мМЕ/мл	$7,02 \pm 1,92$	$7,33 \pm 2,99$
ФСГ, мМЕ/мл	$10,41 \pm 3,64$	$11,13 \pm 5,40$
ТТГ, мкМЕ/мл	$1,68 \pm 0,63$	$1,63 \pm 0,82$
АМГ, нг/мл	$1,48 \pm 0,77$	$1,08 \pm 0,63^*$
Примечание – * – значимое отличие от показателя группы P1, $p < 0,001$.		

Количество антральных фолликулов на УЗИ в группе P1 зафиксировано достоверно больше, чем в группе P2: $6,99 \pm 2,48$ против $5,64 \pm 2,63$, $p < 0,001$. Средний объем яичников на УЗИ в группе P2 составил $2,50 \pm 0,85$ см³ и был значительно меньше, чем аналогичный показатель у пациенток группы P1 – $3,52 \pm 0,60$ см³, $p < 0,001$. Показатели среднего объема яичников и КАФ отражали частоту оперативных вмешательств на яичниках: резекцию, цистэктомию, овариодриллинг [45].

Сравнительный анализ объективной оценки телосложения по индексу массы тела (ИМТ) по формуле Кетле не выявил достоверно значимых расхождений между сравниваемыми группами по данному параметру

(Таблица 3.4) [22]. Пациентки в сравниваемых группах имели преимущественно нормальный ИМТ, что касается избыточной массы тела и ожирения I–II степени, то распределение пациенток также было симметричным, $p > 0,05$.

Таблица 3.4 – Объективная оценка телосложения женщин позднего репродуктивного возраста (абс., %) [22]

Группа, n	Нормальный ИМТ (18,5–25 кг/м ²)	Избыточная масса тела (25–30 кг/м ²)	Ожирение I степени (30–35 кг/м ²)	Ожирение II степени (35–40 кг/м ²)
Группа P1, n = 145	94 (64,83 %)	22 (15,17 %)	19 (13,10 %)	10 (6,90 %)
Группа P2, n = 455	274 (60,22 %)	96 (21,10 %)	50 (10,99 %)	35 (7,69 %)

Отягощенный соматический анализ регистрировался у большинства женщин позднего репродуктивного возраста. Спектр и структура экстрагенитальной патологии отражены в Таблице 3.5 [22].

Представленные данные свидетельствуют о том, что наиболее частыми соматическими заболеваниями у женщин в возрасте 35–42 лет были болезни органов пищеварения, заболевания сердечно-сосудистой системы, офтальмологическая патология, заболевания опорно-двигательного аппарата и щитовидной железы. При этом у пациенток в группе P2 значимо чаще, чем в группе P1 выявлены миопия, сколиоз ($p < 0,001$), пролапс митрального клапана, варикозная болезнь нижних конечностей ($p < 0,01$).

При оценке соматического статуса была обнаружена большая частота встречаемости заболеваний различных органов и систем, характерных для ДСТ, что позволило рассматривать данное состояние как отдельный показатель соматического анамнеза пациенток ретроспективного исследования. Так, у женщин группы P2, у которых беременность в программе ЭКО и ПЭ не наступила, ДСТ встречалась значимо чаще, чем у женщин группы P1, у которых беременность наступила (413 (90,77 %) против 5 (3,45 %) соответственно, $p < 0,001$).

Таблица 3.5 – Особенности соматического анамнеза женщин ретроспективной группы (абс., %) [22]

Показатели	Группа P1, n = 145	Группа P2, n = 455
Пролапс митрального клапана	16 (11,03 %)	89 (19,56 %)**
Сколиоз	6 (4,14 %)	100 (21,98 %)***
Патология щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит)	12 (8,28 %)	43 (9,45 %)
Врожденная дисплазия тазобедренного сустава	0 (0,00 %)	3 (0,66 %)
Хронический панкреатит	12 (8,28 %)	51 (11,21 %)
Хронический холецистит	30 (20,69 %)	113 (24,84 %)
Хронический гастрит	41 (28,28 %)	157 (34,51 %)
Хронический пиелонефрит	8 (5,52 %)	16 (3,52 %)
Нефроптоз	2 (1,38 %)	19 (4,18 %)*
Варикозная болезнь	10 (6,90 %)	72 (15,82)**
Офтальмологическая патология (миопия)	19 (13,10 %)	153 (33,63 %)***
Астигматизм	3 (2,07 %)	26 (5,71 %)*
ДСТ	5 (3,45 %)	413 (90,77 %)***
Примечания		
1 * – значимое отличие от показателя группы P1, $p < 0,05$;		
2 ** – значимое отличие от показателя группы P1, $p < 0,01$;		
3 *** – значимое отличие от показателя группы P1, $p < 0,001$.		

При анализе сведений о количестве попыток ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста нами были получены следующие данные. У 79 (54,48 %) пациенток группы P1 одна попытка ЭКО и ПЭ оказалась результативной, тогда как для 298 (65,49 %) женщин группы P2 одна попытка ЭКО и ПЭ не увенчалась успехом ($p < 0,05$) [60]. Со второй и третьей попытки ЭКО и ПЭ удалось забеременеть соответственно 57 (39,31 %) и 9 (6,21 %) пациенткам группы P1. Что касается неудач при второй третьей попытках ЭКО и ПЭ, то данные показатели в группе P2 составили 108 (23,74 %) и 49 (10,77 %) случаев соответственно ($p < 0,01$) (Рисунок 3.5).

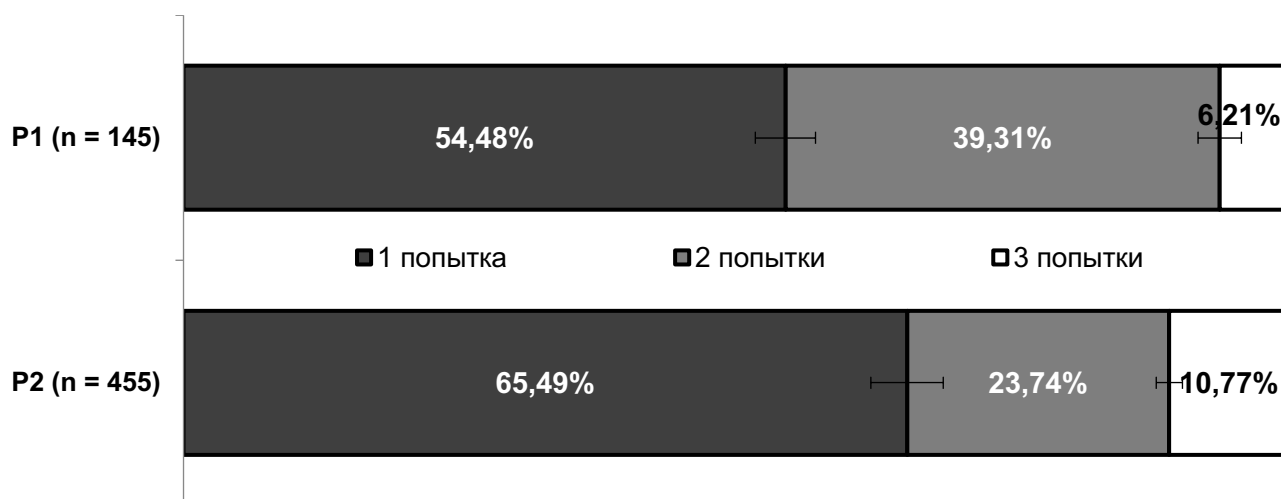


Рисунок 3.5 – Количество попыток ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста ретроспективной группы

Короткий протокол стимуляции овуляции применяли у 120 (82,76 %) пациенток группы P1 и у 369 (81,10 %) пациенток группы P2, длинный протокол – у 25 (17,24 %) женщин группы P1 и у 86 (18,90 %) группы P2, $p > 0,05$. При этом стартовая и суммарная доза препаратов для стимуляции овуляции у пациенток обеих групп не имела достоверно значимой разницы (в группе P1 стартовая доза $297,93 \pm 56,56$ МЕ и $2376,55 \pm 259,48$ МЕ – суммарная, в группе P2 – $300,49 \pm 64,81$ МЕ и $2356,28 \pm 261,81$ МЕ соответственно, $p > 0,05$). Количество дней стимуляции овуляции в группе P1 составило $11,57 \pm 1,15$ дней, в группе P2 – $11,62 \pm 1,10$ дней, $p > 0,05$.

Тем не менее, при внешне одинаковых технических характеристиках протоколов стимуляции у пациенток сравниваемых групп, достоверно большее количество преовуляторных фолликулов в день введения триггера овуляции было получено в группе P1 ($5,91 \pm 1,53$ фолликулов), чем в группе P2 ($5,39 \pm 1,77$), $p < 0,001$. Согласно данным УЗИ, толщина эндометрия в день введения триггера овуляции была достоверно больше в группе P1 по сравнению с группой P2 (соответственно $9,20 \pm 0,50$ мм против $8,10 \pm 0,60$ мм, $p < 0,05$).

Кроме того, после трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов большее количество ооцитов было получено также в группе P1, чем в группе P2 ($4,29 \pm 1,49$ против $3,87 \pm 1,43$ соответственно, $p < 0,01$). Так, от 1 до 3 ооцитов

достоверно чаще было получено в группе P2, чем в группе P1 (соответственно 172 (37,80 %) против 39 (26,90 %), $p < 0,01$), а от 4 до 8 ооцитов значимо чаще было получено у женщин группы P1, чем у женщин группы P2 (106 (73,10 %) против 283 (62,20 %) соответственно, $p < 0,01$). Также в группе P1 через 24 часа после оплодотворения было значимо больше ооцитов с двумя пронуклеусами ($3,97 \pm 1,36$ ооцитов), чем в группе P2 ($3,21 \pm 1,09$ ооцитов, $p < 0,001$) [60].

Перенос эмбрионов на 4–5-е сутки культивирования проводился у 85 (58,62 %) женщин в группе P1 и у 176 (38,68 %) женщин в группе P2 ($p < 0,001$), тогда как на 3-и сутки после трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов перенос эмбрионов в группе P2 проводили в 279 (61,32 %) случаях и в 60 (41,38 %) случаях в P1 группе ($p < 0,001$). Разница дней переносов в группе P1 и P2 была связана с получением большего количества эмбрионов и их лучшего качества в группе P1. Так, эмбрионы стадии 8А переносились у 52 (35,86 %) женщин группы P1 и у 245 (53,85 %) группы P2 ($p < 0,05$), стадии 8В – у 8 (5,52 %) и 34 (7,47 %) женщин соответственно, морула – у 32 (22,07 %) женщин группы P1 и у 81 (17,80 %) женщины группы P2, бластоциста – у 53 (36,55 %) и 95 (20,88 %) пациенток групп P1 и P2 соответственно ($p < 0,05$) [60].

3.2. Взаимосвязь лабораторных и клинических показателей у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием, имеющих в анамнезе ЭКО и ПЭ

При корреляционном анализе исходов лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста выявлена прямая связь между наступлением беременности и уровнем СТГ ($r = 0,76$, $p < 0,001$) и обратная связь между наступлением беременности и ДСТ ($r = -0,80$, $p < 0,001$), а также возрастом женщины ($r = -0,51$, $p < 0,001$) (Рисунок 3.6) [24; 45; 60].

Кроме того, в группе женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием, имеющих ЭКО в анамнезе, была установлена прямая связь между

ДСТ и восьмибластными эмбрионами с фрагментацией до 25 % на третьи сутки культивирования эмбрионов ($\rho = 0,70$, $p < 0,001$).

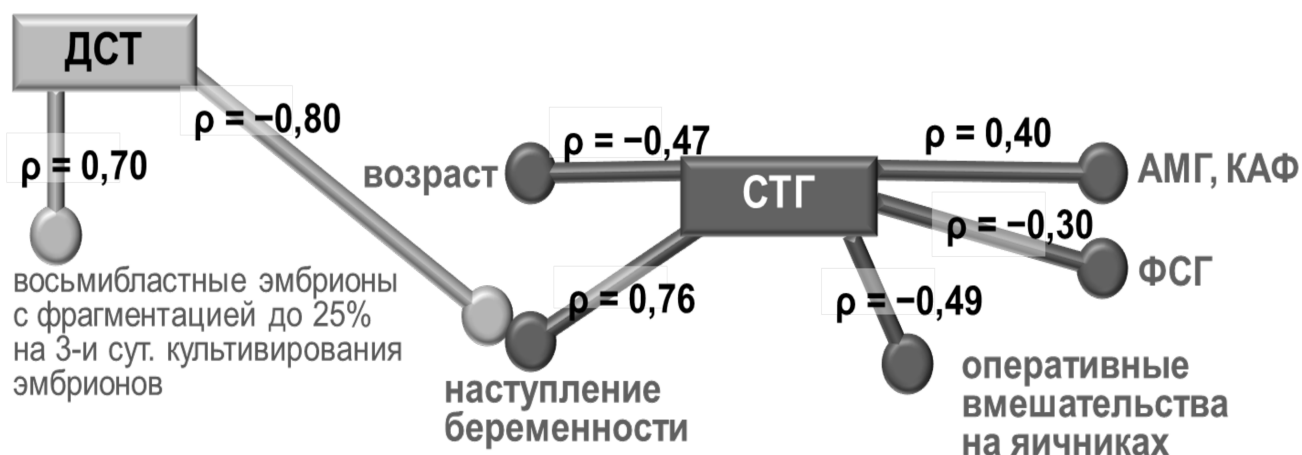


Рисунок 3.6 – Корреляционные связи между некоторыми лабораторными, клиническими и инструментальными показателями у пациенток с ЭКО и ПЭ в анамнезе

Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом женщины и сниженным овариальным резервом ($\rho = 0,31$, $p < 0,01$).

При проведении корреляционного анализа лабораторных и ультразвуковых показателей выявлена обратная корреляционная связь между возрастом женщины и показателями:

- АМГ ($\rho = -0,39$, $p < 0,01$),
- СТГ ($\rho = -0,47$, $p < 0,01$),
- КАФ ($\rho = -0,30$, $p < 0,01$),
- ФСГ ($\rho = 0,37$, $p < 0,01$).

По результатам корреляционного анализа между уровнем СТГ и показателями овариального резерва выявлено наличие:

- прямой связи СТГ с уровнем АМГ и КАФ (соответственно $\rho = 0,40$, $\rho = 0,42$, $p < 0,01$),
- обратной связи СТГ с уровнем ФСГ ($\rho = -0,30$ ($p < 0,01$)).

Были получены данные об обратной связи между фактом оперативных вмешательств на яичниках и отдельными показателями овариального резерва:

- АМГ ($\rho = -0,70, p < 0,001$),
- КАФ ($\rho = -0,49, p < 0,001$),
- СТГ ($\rho = -0,49, p < 0,001$).

А также выявлена обратная зависимость между гипопластическим типом структуры яичников (по данным послеоперационной гистологии) и КАФ (при УЗИ со 2-го по 5-й день менструального цикла) ($\rho = -0,32, p < 0,001$). Кроме того, факт гипопластического типа яичниковой ткани коррелировал с наличием преэклампсии у матери при беременности ($\rho = 0,72, p < 0,001$) и преждевременными родами, от которых родилась пациентка ($\rho = 0,38, p < 0,001$), а также – с преждевременной менопаузой у матери (до 40 лет) ($\rho = 0,29, p < 0,001$) [21].

Таким образом, проведенный корреляционный анализ позволил установить связь показателя соматотропного гормона с исходом программ ЭКО и ПЭ, возрастом, а также показателями овариального резерва, что указывает на участие СТГ в реализации репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста – наступлении беременности и деторождении.

3.3. Соматотропный гормон как маркер вероятности наступления беременности у женщин старше 35 лет в программах ЭКО и ПЭ

Соматотропный гормон – гормон роста, продуцируемый соматотрофами передней доли гипофиза, необходим для роста доминантного фолликула, продукции желтым телом яичников женщин прогестерона и эстрадиола, которые необходимы для пролонгирования и развития беременности на малых сроках [72].

В течение менструального цикла СТГ вместе с ИФР-1 способствуют росту эндометрия, а во время беременности – матки. При сниженных показателях СТГ женщины часто имеют гипоплазированную матку и более низкий потенциал имплантации эндометрия, связанный с нарушением развития пиноподий.

Максимально чувствительны к СТГ рецепторы в эндометрии в секреторную фазу менструального цикла, в возможные дни имплантации эмбриона, по сравнению с фолликулярной фазой цикла. По мнению отдельных авторов, СТГ совместно с ИФР-1 отвечает за погружение бластоцисты в эндометрий [72].

Как было указано выше, корреляционный анализ позволил выявить связи между уровнем СТГ как с некоторыми объективными показателями, влияющими на исход программ ЭКО и ПЭ, так и с показателями их результативности (см. Рисунок 3.6). Так, имела место прямая связь средней силы между уровнем СТГ и КАФ, уровнем АМГ и, как результат, наступлением беременности. С показателем СТГ в обратной зависимости находились показатели возраста женщины, частоты оперативных вмешательств на яичниках, а также уровень ФСГ [45].

При проведении ретроспективного исследования было установлено, что у женщин группы P2 средний показатель СТГ в 3,8 раза был ниже аналогичного показателя пациенток группы P1 (соответственно $1,48 \pm 1,10$ и $5,61 \pm 1,15$ нг/мл, $p < 0,001$) (Рисунок 3.7). Верхняя граница нормы СТГ в крови по данным тест-систем для его определения составляет 7,7 нг/мл.

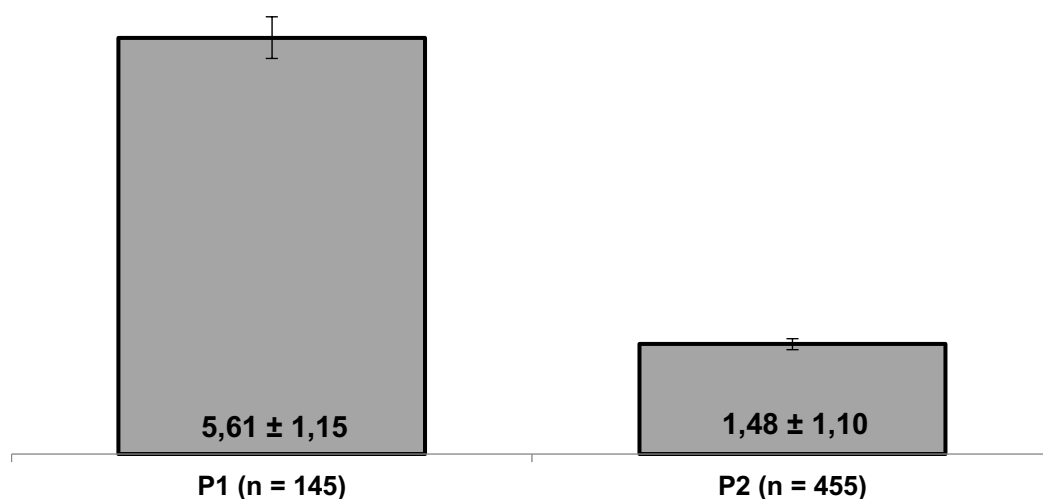


Рисунок 3.7 – Среднее значение показателя СТГ в сравниваемых группах (M ± m, нг/мл)

Поскольку размах значений СТГ у пациенток ретроспективного исследования в целом не был велик – от 0,21 до 6,73 нг/мл, была предпринята попытка сортировки показателей и оценки частоты встречаемости определенных интервалов с целью выяснения порогового значения. Методом постепенного сужения интервалов было выявлено, что из 455 пациенток группы P2 у подавляющего большинства (380 (83,52 %)) показатель СТГ в крови был ниже уровня 1,71 нг/мл, тогда как в группе P1 таких женщин было 15 (10,34 %, $p < 0,01$), в том числе 12 (8,28 %) с замершей беременностью до 12 недель и 3 (2,07 %) с поздним самопроизвольным абортом (Рисунок 3.8) [60].

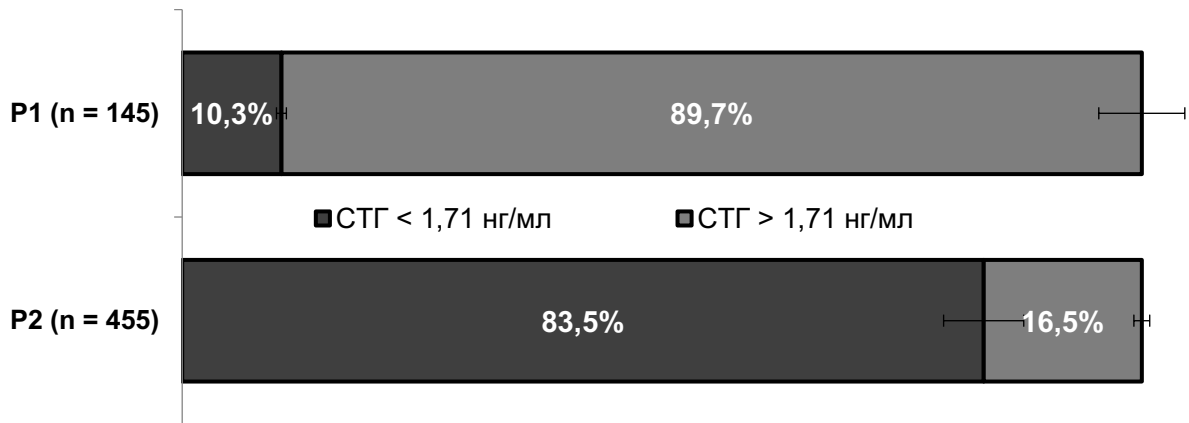


Рисунок 3.8 – Соотношение количества пациенток позднего репродуктивного возраста с уровнем СТГ < 1,71 нг/мл в сравниваемых группах

В целом, все женщины с показателем СТГ < 1,71 нг/мл были 37 лет и старше, со сниженным запасом ооцитов, с длительностью бесплодия от 4–6 лет в группе P1 до 6–21 года в группе P2. Все 380 женщин группы P2, у которых показатель СТГ < 1,71 нг/мл, имели ДСТ, а в группе P1 таких пациенток было лишь 5 (3,45 %) человек.

Таким образом, вышеизложенное дает основание рассматривать уровень СТГ > 1,71 нг/мл в крови у женщин старше 35 лет как маркер вероятности наступления у них беременности в программах ЭКО и ПЭ.

3.4. Основные факторы риска в патогенезе неудачного исхода ЭКО и ПЭ у женщин старше 35 лет со сниженным запасом ооцитов

Для изучения возможных факторов риска неудачного исхода программ ЭКО и ПЭ у женщин старше 35 лет со сниженным запасом ооцитов была оценена значимость конкретных факторов при сравнении групп пациенток с наличием рассматриваемых факторов и без них [44].

Проведенный ретроспективный клинико-статистический анализ архивного материала амбулаторных карт женщин позднего репродуктивного возраста, проходивших обследование и лечение бесплодия в отделении ВРТ ДРЦОМД МЗ ДНР, имеющих минимум одну попытку ЭКО и ПЭ, позволил выявить пул факторов, влияющих на реализацию фертильной функции у женщин старше 35 лет. Байесовский метод помог выбрать наиболее значимые факторы, препятствующие наступлению беременности и снижающие эффективность программ ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста, а именно [44; 45]:

- возраст женщины 37 лет и старше ($p < 0,01$);
- длительность бесплодия более 6 лет ($p < 0,05$);
- снижение овариального резерва по данным ультразвуковых и гормональных показателей: уровень АМГ $< 1,2$ нг/мл, ФСГ > 10 мМЕ/мл, КАФ < 7 ($p < 0,001$);
- большое количество оперативных вмешательств на внутренних половых органах (328 (72,09 %), $p < 0,01$), особенно на яичниках (232 (50,99 %), $p < 0,001$);
- гипопластический тип яичниковой ткани по данным послеоперационной гистологии (246 (54,07 %), $p < 0,05$);
- показатель СТГ $< 1,71$ нг/мл ($p < 0,001$);
- ДСТ (413 (90,77 %), $p < 0,001$).

В результате корреляционного анализа связи порогового уровня соматотропного гормона (СТГ $< 1,71$ нг/мл) с развитием осложнений беременности и родов получены следующие данные. Во-первых, выявлена

высокая положительная связь данного показателя с наступлением беременности в программах ЭКО и ПЭ ($\rho = 0,76$, $p < 0,001$) и угрозой аборта в I триместре ($\rho = 0,80$, $p < 0,001$), а с угрозой аборта во II триместре и преждевременными родами – средняя (соответственно $\rho = 0,45$ и $\rho = 0,40$, $p < 0,01$).

Во-вторых, была выявлена высокая корреляционная связь порогового уровня СТГ $< 1,71$ нг/мл с развитием преэклампсии ($\rho = 0,74$, $p < 0,001$), средняя – с репродуктивными потерями ($\rho = 0,40$, $p < 0,01$), поздним самопроизвольным абортom ($\rho = 0,50$, $p < 0,01$) и замершей беременностью ($\rho = 0,60$, $p < 0,01$).

На основании выявленных достоверных различий в анамнестических и лабораторных данных в изучаемых группах, а также результатов корреляционного анализа были выделены предикторы неудачных исходов (отсутствия наступления беременности, невынашивания беременности) программ ЭКО и ПЭ у женщин в позднем репродуктивном возрасте (Таблица 3.6).

Индивидуальный риск неудачного исхода программ ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста определялся показателем отношения шансов (представлен в виде отношения шансов (OR) и 95 %-го доверительного интервала (95 % ДИ)). Приведенные данные иллюстрируют влияние возрастного аспекта, сниженного уровня СТГ и факта оперированных яичников на наступление беременности в результате ЭКО, а также основные показатели невынашивания беременности в течение всего периода гестации. При этом показатель СТГ $< 1,71$ нг/мл в крови в раннюю фолликулиновую фазу можно рассматривать как объективный маркер низкой вероятности наступления беременности в программах ЭКО и ПЭ.

Полученные данные указывают на влияние возраста, длительности бесплодия, данных анамнеза (в том числе – материнского) на наступление беременности и развитие акушерских осложнений вследствие снижения запаса ооцитов у женщин старше 37 лет (Рисунок 3.9).

Таблица 3.6 – Факторы риска неудачного исхода программ ЭКО и ПЭ и репродуктивных неудач у женщин в возрасте 37 лет и старше (OR (95 % ДИ))

Фактор риска	Наступление беременности	Репродуктивные потери	Замершая беременность	Поздний самоаборт	Преэклампсия	Угроза аборта / преждевременных родов		
						триместр I	триместр II	триместр III
Возраст \geq 37 лет	4,7 (1,5–14,7)	6,1 (1,5–24,3)	8,4 (2,2–31,9)	2,8 (1,1–7,1)	12,7 (3,7–43,5)	4,2 (1,3–14,0)	3,6 (1,2–10,9)	3,5 (1,3–14,0)
Длительность бесплодия > 6 лет	3,3 (1,4–7,8)							
Оперативные вмешательства на внутренних половых органах	2,4 (1,1–5,3)	2,9 (1,0–8,3)		10,9 (1,3–90,4)		2,1 (1,1–4,0)		
Операции на яичниках	4,4 (2,0–9,8)	4,8 (1,7–13,8)		17,4 (2,1–145,2)			3,1 (1,4–6,8)	12,4 (1,2–124,3)
Гипопластический тип яичников	3,4 (1,2–9,4)		3,1 (1,2–7,9)					
Снижение овариального резерва	5,0 (1,3–20,1)		5,1 (2,0–13,3)					2,6 (1,0–6,6)
ДСТ	10,5 (4,3–25,6)			6,6 (2,5–17,5)		4,5 (2,0–10,2)		16,38 (3,3–80,7)
СТГ < 1,71 нг/мл	11,9 (4,9–28,8)	9,7 (2,9–31,8)	9,17 (1,8–45,9)	8,4 (3,0–23,1)	4,9 (1,6–15,3)	3,9 (2,0–8,0)	2,8 (1,2–6,4)	2,6 (1,2–5,7)

Следовательно, снижение овариального резерва, гормональная дисфункция, данные соматического и гинекологического анамнеза создают неблагоприятный фон для реализации и успешного завершения беременности в программах ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием [60].



Рисунок 3.9 – Предикторы неэффективности программы ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста

В результате, комплекс анамнестических факторов риска (возраст ≥ 37 лет, значительный период бесплодия, оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе, неблагоприятный акушерский материнский анамнез) вкуче со сниженным овариальным резервом и уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл должны учитываться при рассмотрении целесообразности и успешности попытки реализации фертильной функции у этой возрастной группы пациенток методами ЭКО и ПЭ [23].

Материалы, изложенные в данной главе, были опубликованы автором [21; 22; 23; 24; 43; 44; 45; 60; 72]:

1. Железная, А. А. Дополнительные данные анамнеза, как факторы, влияющие на наступление беременности у женщин позднего репродуктивного возраста в программах экстракорпорального оплодотворения / А. А. Железная, И. И. Мягких // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 12–15.
2. Железная, А. А. Особенности соматического анамнеза женщин позднего репродуктивного возраста, страдающих бесплодием / А. А. Железная, И. И. Мягких // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 63–68.
3. Железная, А. А. Преодоление бесплодия у женщин в позднем репродуктивном возрасте со сниженным овариальным резервом / А. А. Железная, И. И. Мягких // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 39–45.
4. Железная, А. А. Соматотропный гормон, как маркер вероятности наступления беременности в программах ЭКО у женщин позднего репродуктивного возраста / А. А. Железная, И. И. Мягких // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 95–99.
5. Мягких, И. И. Особенности гинекологического анамнеза женщин позднего репродуктивного возраста, приводящие к снижению овариального резерва / И. И. Мягких // Фундаментальные основы науки. Сборник научных трудов по материалам XXXV Международной научно-практической конференции (г.к. Анапа, 18 сентября, 2021 г.). – Анапа: Изд-во «НИЦ ЭСП» в ЮФО, 2021. – С. 47–54.
6. Мягких, И. И. Персонализированный подход в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ в анамнезе / И. И. Мягких // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 37–44.
7. Мягких, И. И. Причины снижения овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста с позиции гинекологического анамнеза / И. И. Мягких // Научная парадигма – 2021. Сборник научных трудов по материалам

XXIX Международной научно-практической конференции (г.к. Анапа, 03 декабря 2021 г.). – Анапа: Изд-во «НИЦ ЭСП» в ЮФО, 2021. – С. 290–296.

8. Особенности гинекологического анамнеза, влияющие на снижение овариального резерва и результат лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин позднего репродуктивного возраста / В. К Чайка, А. А. Железная, И. И. Мягких, В. В. Луцик, М. В. Попова, Д. В. Рыкова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 5–11.

9. Роль соматотропного гормона в регуляции женской репродуктивной системы. Применение препаратов соматотропного гормона для женщин в программах ЭКО и ПЭ (обзор литературы) / А. А. Железная, В. В. Луцик, И. И. Мягких, М. В. Попова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 122–126.

ГЛАВА 4

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ
ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ
ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК В ВОЗРАСТЕ 37–42 ЛЕТ
СО СНИЖЕННЫМ ЗАПАСОМ ООЦИТОВ
И НЕУДАЧНЫМИ ИСХОДАМИ ЭКО В АНАМНЕЗЕ**

**4.1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин
позднего репродуктивного возраста проспективного исследования**

Согласно заявленной в исследовании цели и задачам, на втором этапе были обследованы 116 женщин в возрасте 37–42 лет с трубно-перитонеальным бесплодием и отсутствием наступления беременности в течение 6 лет и более, а также сниженным овариальным резервом (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Возраст и длительность бесплодия у пациенток проспективного исследования ($M \pm m$, лет)

Группа, n	Возраст женщин	Длительность бесплодия
I, n = 59	37,75 ± 0,98	6,83 ± 1,34
II, n = 57	37,72 ± 0,96	7,28 ± 1,77

Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.

Все пациентки в анамнезе имели, как минимум, одну неудачную попытку ЭКО и ПЭ, но не более трех. У всех пациенток были объективные показатели сниженного овариального резерва ($10 \text{ мМЕ/мл} < \text{ФСГ} < 18 \text{ мМЕ/мл}$; $0,5 \text{ нг/мл} < \text{АМГ} < 1,2 \text{ нг/мл}$; $\text{КАФ} < 7$), $\text{СТГ} < 1,71 \text{ нг/мл}$, а также сниженные показатели уровня цинка в плазме крови. Сравнимые группы были репрезентативны по гинекологическому и соматическому анамнезу, гормональным и ультразвуковым показателям, содержанию макро- и микроэлементов, а также

равнозначному количеству методов ВРТ в анамнезе (инсеминация спермой мужа (ИСМ), ЭКО, криоперенос эмбрионов).

После отбора участников планируемого проспективного исследования, на этапе обследования перед ЭКО и ПЭ все пациентки были распределены в две группы методом случайной выборки. Пациенткам группы I (основная, $n = 59$) к базовой программе ЭКО по короткому протоколу стимуляции овуляции были предложены дополнительные мероприятия по разработанной нами схеме (подробно описаны в главе 2, параграф 2.2). Пациенткам группы II (сравнения, $n = 57$) проводили базовую программу ЭКО по короткому протоколу, без назначения дополнительной терапии [44].

У пациенток в сравниваемых группах частота первичного бесплодия достоверно не преобладала над частотой вторичного. Так, если первичным бесплодием страдали 33 (55,93 %) женщины группы I и 30 (52,63 %) – группы II, то на вторичное бесплодие указывали соответственно 26 (44,07 %) и 27 (47,37 %) пациенток, $p > 0,05$ [44].

Возраст супругов пациенток в исследуемых группах был в пределах от 26 до 48 лет, средние значения которого не имели достоверно значимой разницы ($37,97 \pm 2,92$ лет в группе I против $37,63 \pm 2,67$ лет в группе II, $p > 0,05$).

При анализе семейного положения повторный брак имела каждая четвертая женщина из сравниваемых групп, достоверных различий между группами не было (Таблица 4.2).

При изучении социального статуса пациенток сравниваемых групп на данном этапе исследования было выявлено, что в подавляющем большинстве случаев они проживали в городе (в группе I – 58 (98,31 %), в группе II – 51 (89,47 %) женщина, $p > 0,05$).

По роду занятости более половины пациенток обеих групп были работающими (39 (66,10 %) пациенток группы I и 37 (64,91 %) – группы II, $p > 0,05$), при этом ни одна из пациенток не упомянула о профессиональных вредностях.

Таблица 4.2 – Социальный статус обследованных женщин (n, %)

Показатель		Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Место проживания:	– Город	58 (98,31 %)	51 (89,47 %)
	– Сельская местность	1 (1,69 %)	6 (10,53 %)
Род занятости:	– Работающие	39 (66,10 %)	37 (64,91 %)
	– Домохозяйки	20 (33,90 %)	20 (35,09 %)
Семейное положение:	– Первый брак	43 (72,88 %)	41 (71,93 %)
	– Повторный брак	16 (27,12 %)	16 (28,07 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.			

В исследуемых группах проводилась объективная оценка телосложения, оценивались показатели роста, массы и ИМТ пациенток позднего репродуктивного возраста (Таблица 4.3). Нормальный ИМТ был у большинства женщин, вошедших в исследование: у 40 (67,80 %) пациенток в группе I и у 38 (66,67 %) – в группе II, $p > 0,05$. Сравнимые группы были сопоставимы по росту, весу, ИМТ пациенток.

Таблица 4.3 – Антропометрические показатели женщин исследуемых групп

Показатель	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Рост ($M \pm m$, см)	164,37 \pm 5,86	164,51 \pm 6,28
Масса ($M \pm m$, кг)	67,68 \pm 11,06	67,42 \pm 10,59
ИМТ ($M \pm m$, кг/м ²)	24,55 \pm 3,60	25,01 \pm 3,88
ИМТ:		
– Норма (абс. (%))	40 (67,80 %)	38 (66,67 %)
– Избыточный вес (абс. (%))	11 (18,64 %)	11 (19,30 %)
– Ожирение I степени (абс. (%))	8 (13,56 %)	8 (14,04 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

При изучении сопутствующего соматического анамнеза заболеваний у пациенток проспективного исследования не было обнаружено значимых отличий

между сравниваемыми группами, $p > 0,05$. Вместе с тем следует отметить, что у пациенток в сравниваемых группах достоверно преобладали заболевания органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (45 (76,27 %) пациенток группы I и 40 (70,18 %) – группы II), на втором месте по частоте были заболевания щитовидной железы (20 (33,90 %) и 21 (36,84 %) пациентка соответственно), на третьем – заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) (18 (30,51 %) и 13 (22,81 %) пациенток соответственно), на четвертом – офтальмологическая патология (17 (28,81 %) и 12 (21,05 %) пациенток соответственно), на пятом – заболевания мочеполовой системы (9 (15,25 %) и 11 (19,30 %) пациенток соответственно) (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Структура экстрагенитальной патологии у пациенток сравниваемых групп (абс. (%))

Показатель	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Заболевания ЖКТ:	45 (76,27 %)	40 (70,18 %)
– Хронический панкреатит	7 (11,86 %)	6 (10,53 %)
– Хронический холецистит	16 (27,12 %)	16 (28,07 %)
– Хронический гастрит	22 (37,29 %)	18 (31,58 %)
Патология щитовидной железы:	20 (33,90 %)	21 (36,84 %)
– Гипотиреоз в стадии компенсации	13 (22,03 %)	15 (26,32 %)
– Аутоиммунный тиреоидит	7 (11,86 %)	6 (10,53 %)
Заболевания ССС:	18 (30,51 %)	13 (22,81 %)
– Проплапс митрального клапана	4 (6,78 %)	1 (1,75 %)
– Варикозная болезнь нижних конечностей	14 (23,73 %)	12 (21,05 %)
Офтальмологическая патология (миопия)	17 (28,81 %)	12 (21,05 %)
Хронический пиелонефрит	9 (15,25 %)	11 (19,30 %)
Заболевания органов дыхания (бронхиальная астма)	5 (8,47 %)	4 (7,02 %)
Заболевания опорно-двигательного аппарата (плоскостопие)	4 (6,78 %)	2 (3,51 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

При анализе основных календарных показателей менструальной функции у пациенток сравниваемых групп и возраста менархе (от 9 до 16 лет) не было обнаружено значимых межгрупповых различий (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Особенности менструальной функции обследованных женщин позднего репродуктивного возраста

Показатель	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Возраст менархе (M ± m, лет)	12,41 ± 1,35	12,49 ± 1,20
Длительность менструации (M ± m, дней)	5,06 ± 0,70	4,95 ± 0,67
Продолжительность менструального цикла (M ± m, дней)	28,19 ± 2,24	28,18 ± 2,43
Предменструальный синдром (абс., %)	32 (54,24 %)	30 (52,63 %)
Нарушения менструального цикла (абс. (%))	28 (47,46 %)	26 (45,61 %)
Дисменорея (абс., %)	22 (37,29 %)	18 (31,58 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

Регулярный менструальный цикл продолжительностью в 27–30 дней имели большинство пациенток группы I (45 (76,27 %)) и группы II (43 (75,44 %)), $p > 0,05$. На уменьшение продолжительности менструального цикла до 20–24 дней указала 1 (1,69 %) женщина группы I и 3 (5,26 %) женщины группы II, $p > 0,05$. Практически каждая вторая–третья пациентка исследуемых групп указывала на наличие ПМС и болезненные месячные (дисменорею), $p > 0,05$.

Средний возраст полового дебюта значимо не отличался в сравниваемых группах: в группе I этот показатель составил $19,00 \pm 2,09$ лет, в группе II – $18,68 \pm 1,56$ лет, $p > 0,05$.

Изучение методов контрацепции, применяемых пациентками до установления диагноза бесплодия, показало, что в разные периоды жизни подавляющее большинство женщин использовали разные методы. При этом

преимущественно отдавали предпочтение барьерным методам и КОК (Таблица 4.6).

Изучение сопутствующего гинекологического анамнеза выявило, что пациентки в возрасте 37 лет и старше, имеющие в анамнезе ЭКО, часто имеют несколько диагнозов болезней репродуктивной системы (Таблица 4.7).

Таблица 4.6 – Методы контрацепции у женщин сравниваемых групп до установления диагноза бесплодия (абс., %)

Показатель	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Контрацепция до установления диагноза бесплодия	45 (76,27 %)	46 (80,70 %)
Барьерный метод (презерватив)	37 (62,71 %)	27 (47,37 %)
Комбинированные оральные контрацептивы	36 (61,02 %)	32 (56,14 %)
Внутриматочные контрацептивы	2 (3,39 %)	1 (1,75 %)
Календарный метод, Coitus interruptus	11 (18,64 %)	18 (31,58 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

Таблица 4.7 – Структура сопутствующих гинекологических заболеваний у пациенток сравниваемых групп (абс., %)

Показатель	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Хронический аднексит	37 (62,71 %)	26 (45,61 %)
Гидросальпинкс	7 (11,86 %)	6 (10,53 %)
Сактосальпинкс	3 (5,08 %)	2 (3,51 %)
Миома матки	5 (8,47 %)	8 (14,04 %)
Наружный генитальный эндометриоз	21 (35,39 %)	22 (38,60 %)
Патология шейки матки	25 (42,37 %)	33 (57,89 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

На момент вступления в протокол ЭКО и ПЭ у 5 (8,47 %) женщин I группы и у 8 (14,04 %) – II группы на УЗИ определяли миому матки до 3 см, $p > 0,05$.

В послеоперационных выписках указание на эндометриоз имела 21 (35,39 %) пациентка группы I и 22 (38,60 %) женщины группы II, $p > 0,05$. На патологию шейки матки в анамнезе указывали 25 (42,37 %) женщин группы I и 33 (57,89 %) пациентки группы II, $p > 0,05$. Все женщины с патологией шейки матки состояли на учете в кабинете патологии шейки матки и были пролечены до вступления в программу ЭКО и ПЭ [60].

До вступления в программу ЭКО и ПЭ у женщин были выявлены разнообразные кисты яичников, которым было отведено отдельное место среди выявленной гинекологической патологии (Таблица 4.8).

Функциональные кисты яичников в большинстве случаев регрессировали самостоятельно в течение нескольких менструальных циклов. Что касается эндометриоидных и дермоидных кист яичников, то все они были прооперированы до вступления в программу ЭКО и ПЭ, в большинстве случаев была выполнена оперативная лапароскопия с цистэктомией.

Таблица 4.8 – Характеристика кист яичников у женщин сравниваемых групп (абс., %)

Показатель	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Кисты яичников в анамнезе	25 (42,37 %)	21 (36,84 %)
Функциональные кисты яичников	14 (23,73 %)	8 (14,04 %)
Эндометриоидные кисты:	9 (15,25 %)	11 (19,30 %)
– Односторонние	8 (13,56 %)	9 (15,79 %)
– Двухсторонние	1 (1,69 %)	2 (3,51 %)
Дермоидные кисты (односторонние)	0 (0,00 %)	1 (1,75 %)
Параовариальные кисты (односторонние)	2 (3,39 %)	1 (1,75 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

Что касается оперативных вмешательств на ОМТ в анамнезе, то их перенесли большинство пациенток. При этом одно оперативное вмешательство в анамнезе имела 31 (52,54 %) пациентка группы I и 32 (56,14 %) пациентки группы

II ($p > 0,05$), оперированы повторно – 13 (22,03 %) и 7 (12,28 %) пациенток соответственно ($p > 0,05$).

Оперативные вмешательства на яичниках имели 25 (42,37 %) женщин в группе I, во II – 21 (36,84 %), причем, оперативная гистероскопия в анамнезе имела место соответственно у 14 (23,73 %) и 17 (29,82 %) пациенток, а диагностическое выскабливание полости матки – у 5 (8,47 %) и 3 (5,26 %) пациенток соответственно, $p > 0,05$. Сальпингэктомия в анамнезе проведена каждой пятой пациентке, в том числе односторонняя была у 5 (8,47 %) женщин группы I и у 6 (10,53 %) женщин группы II, а двухсторонняя – у 8 (13,56 %) и 4 (7,02 %) пациенток соответственно, $p > 0,05$. Характер оперативных вмешательств у женщин позднего репродуктивного возраста проспективного исследования представлен в Таблице 4.9 [45].

Таблица 4.9 – Оперативные вмешательства на внутренних репродуктивных органах у женщин сравниваемых групп (абс., %) [45]

Показатель		Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Резекция яичников	– Односторонняя	4 (6,78 %)	3 (5,26 %)
	– Двухсторонняя	1 (1,69 %)	2 (3,51 %)
Овариодриллинг		19 (32,20 %)	11 (19,30 %)
Цистэктомия	– Односторонняя	6 (10,17 %)	7 (12,28 %)
	– Двухсторонняя	1 (1,69 %)	2 (3,51 %)
Сальпингэктомия	– Односторонняя	5 (8,47 %)	6 (10,53 %)
	– Двухсторонняя	8 (13,56 %)	4 (7,02 %)
Консервативная миомэктомия		1 (1,69 %)	0 (0,00 %)
Удаление кисты бартолиниевой железы		0 (0,00 %)	1 (1,75 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.			

Односторонняя резекция яичников имела место у 4 (6,78 %) женщин группы I и у 3 (5,26 %) – группы II ($p > 0,05$), тогда как двухсторонняя – вдвое реже – у 1 (1,69 %) и 2 (3,51 %) пациенток сравниваемых групп соответственно

($p > 0,05$). Кроме резекции яичников, у 1 (1,69 %) пациентки группы I и у 2 (3,51 %) пациенток группы II была выполнена двухсторонняя цистэктомия, односторонняя – у каждой десятой (у 6 (10,17 %) женщин группы I и у 7 (12,28 %) – группы II, $p > 0,05$). Консервативная миомэктомия выполнена 1 (1,69 %) пациентке группы I. Удаление кисты бартолиниевой железы имела в анамнезе 1 (1,75 %) пациентка группы II.

Согласно результатам послеоперационной гистологии, у каждой четвертой пациентки проспективного исследования (30 (25,86 %)) был диагностирован гипопластический тип яичниковой ткани (у 16 (27,12 %) и 14 (24,56 %) пациенток I и II групп соответственно, $p > 0,05$).

При анализе дополнительного анамнеза, включающего особенности течения беременности и родов, от которых родились обследуемые пациентки, а также ранней менопаузы у матерей или бабушек, были установлены следующие факты (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Особенности акушерско-гинекологического анамнеза матерей пациенток сравниваемых групп

Показатель	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Ранняя менопауза (до 40 лет) у матери / бабушки (абс. (%))	9 (15,25 %)	9 (15,79 %)
Преэклампсия у матери во время беременности (абс. (%))	17 (28,81 %)	11 (19,30 %)
Масса тела при рождении ($M \pm m$, г)	3196,51 \pm 430,20	3297,37 \pm 366,62
Масса тела при рождении менее 3000 г (абс. (%))	16 (27,12 %)	9 (15,79 %)
Преждевременные роды, в которых родились пациентки (абс. (%))	17 (28,81 %)	14 (24,56 %)
Рост при рождении ($M \pm m$, см)	51,27 \pm 3,02	51,47 \pm 2,82
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

На раннюю менопаузу (до 40 лет) у мамы / бабушки указывали 9 (15,25 %) пациенток группы I и 9 (15,79 %) группы пациенток II, $p > 0,05$. Преэклампсию во

время беременности имели матери 17 (28,81 %) женщин группы I, в группе II – 11 (19,30 %), $p > 0,05$. От преждевременных родов рождены 17 (28,81 %) пациенток группы I и 14 (24,56 %) – группы II, $p > 0,05$. В большинстве случаев пациентки были рождены от срочных родов. Несмотря на то, что в сравниваемых группах были пациентки, рожденные с массой до 2500 г, в целом по группе средняя масса новорожденных девочек была в пределах нормы (в группе I $3196,51 \pm 430,20$ г против $3297,37 \pm 366,62$ г в группе II, $p > 0,05$).

Изучение репродуктивного анамнеза женщин сравниваемых групп также не выявило статистически значимых различий в основных показателях данной категории (Таблица 4.11). Так, срочные нормальные роды в анамнезе имели 3 (5,08 %) женщины группы I и 7 (12,28 %) женщин группы II, а срочные патологические роды путем операции кесарево сечение имела 1 (1,69 %) женщина группы I и 2 (3,51 %) женщины группы II, $p > 0,05$ [60]. На антенатальную гибель плода на доношенном сроке беременности указывала 1 (1,75 %) женщина из группы II, в остальных случаях дети были рождены живыми и здоровыми, $p > 0,05$.

Таблица 4.11 – Акушерский анамнез пациенток сравниваемых групп (абс. (%))

Показатель	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Срочные нормальные роды	3 (5,08 %)	7 (12,28 %)
Антенатальная гибель плода	0 (0,00 %)	1 (1,75 %)
Кесарево сечение	1 (1,69 %)	2 (3,51 %)
Самоаборт до 12 недель	3 (5,08 %)	3 (5,26 %)
Замершая беременность до 12 недель	2 (3,39 %)	2 (3,51 %)
Один медицинский аборт	18 (30,51 %)	17 (29,82 %)
Два медицинских аборта	7 (11,86 %)	5 (8,77 %)
Сальпингоофорит после аборта	8 (13,56 %)	7 (12,28 %)
Внематочная беременность	12 (20,34 %)	14 (24,56 %)
Внематочная беременность повторно	5 (8,47 %)	6 (10,53 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

Чуть меньше половины исследуемых женщин указывали на наличие в анамнезе медицинского аборта. Один аборт в анамнезе имели 18 (30,51 %) женщин I группы и 17 (29,82 %) – группы II ($p > 0,05$), 7 (11,86 %) пациенток группы I и 5 (8,77 %) группы II указывали на 2 и более медицинских аборта ($p > 0,05$). 8 женщин (13,56 %) группы I и 7 (12,28 %) группы II отмечали сальпингоофорит, как осложнение после аборта, $p > 0,05$.

У 17 (28,81 %) пациенток группы I и у 20 (35,09 %) группы II в анамнезе была трубная беременность, завершившаяся односторонней или двухсторонней сальпингэктомией, $p > 0,05$.

При анализе предыдущих попыток реализации фертильной функции методами ВРТ у пациенток сравниваемых групп было установлено, что одну попытку ЭКО и ПЭ в анамнезе имели 34 (57,63 %) женщины группы I и 35 (61,40 %) женщин группы II ($p > 0,05$), две попытки – соответственно 21 (35,59 %) и 19 (33,33 %) женщин ($p > 0,05$), три попытки – соответственно 4 (6,78 %) и 3 (5,26 %) пациентки I и II группы ($p > 0,05$). Каждой десятой пациентке – 7 (11,86 %) женщинам группы I и 6 (10,53 %) женщинам группы II – был проведен криоперенос эмбрионов, $p > 0,05$ (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Предыдущие попытки ЭКО и ПЭ у женщин сравниваемых групп (абс. (%))

Группа, n	ЭКО и ПЭ			Криоперенос эмбрионов
	1 попытка	2 попытки	3 попытки	
Группа I, n = 59	34 (57,63 %)	21 (35,59 %)	4 (6,78 %)	7 (11,86 %)
Группа II, n = 57	35 (61,40 %)	19 (33,33 %)	3 (5,26 %)	6 (10,53 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.				

Тем не менее, ни в одном из вышеуказанных случаев лечения бесплодия беременность у данных пациенток не наступила.

Таким образом, отсутствие достоверно значимой разницы между сравниваемыми группами по основным показателям соматического и акушерско-гинекологического анамнеза указывает на то, что группы I и II репрезентативны.

Реализация фертильной функции у женщин в возрасте 37 лет и старше со сниженным запасом ооцитов требует глубокого и всестороннего подхода. Подробное изучение клинико-anamнестических данных, с учетом доказанного влияния этих показателей на успех программы ЭКО и ПЭ, может быть целесообразным для усовершенствования тактики лечения с целью обеспечения возможности реализации репродуктивной функции женщинами позднего репродуктивного возраста, имеющими от одной до трех неудачных попыток ЭКО и ПЭ, со сниженным овариальным резервом.

4.2. Особенности гормонального фона, структуры яичников и содержания макро- и микроэлементов у женщин групп проспективного исследования

Изучение гормональных показателей, как маркеров овариального резерва, проводили в раннюю фолликулярную фазу, в частности, были рекомендованы для исследования 2–5-й день менструального цикла. Определяли ФСГ, ЛГ, ПРЛ, E₂, АМГ, СТГ, тестостерон. Во вторую фазу цикла (на 18–21-й день) рекомендовали сдать кровь на прогестерон. В обязательном порядке перед программой ЭКО и ПЭ определяли уровень ТТГ (Таблица 4.13).

Показатели уровней ФСГ > 10 мМЕ/мл и АМГ < 1,2 нг/мл, представленные в Таблице 4.13, подтверждали факт сниженного овариального резерва у женщин старше 37 лет, в соответствии с чем вполне ожидаем и закономерен «бедный» ответ на стимуляцию яичников в программе ЭКО и ПЭ [44].

Уровень СТГ, который был определен нами как критерий отбора пациенток для участия в исследовании, у всех пациенток в сравниваемых группах был закономерно менее 1,71 нг/мл, $p > 0,05$. Что касается ЛГ, ПРЛ и E₂, то их концентрации в крови были в диапазоне референсных значений, $p > 0,05$.

Снижение уровня прогестерона в крови во II фазу менструального цикла (на 18–21-й день) выявлено, как у пациенток группы I ($8,16 \pm 4,16$ нг/мл), так и группы II ($7,77 \pm 4,06$ нг/мл), что можно объяснить высокой частотой ановуляторных циклов после 37 лет, $p > 0,05$ (Таблица 4.14). Что касается ТТГ, то у всех пациенток исследуемых групп проспективного исследования средний уровень ТТГ не достигал значения $2,5$ мкМЕ/мл и, в целом, находился в пределах референсных значений, $p > 0,05$.

Таблица 4.13 – Содержание гормонов в крови у пациенток сравниваемых групп в раннюю фолликулярную фазу (2–5-й день менструального цикла) ($M \pm m$) [44]

Показатель, ед. изм.	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
ФСГ, мМЕ/мл	$11,72 \pm 2,33$	$11,43 \pm 1,99$
ЛГ, мМЕ/мл	$6,73 \pm 2,09$	$7,52 \pm 2,68$
ПРЛ, нг/мл	$16,41 \pm 3,27$	$14,87 \pm 4,15$
E ₂ , пг/мл	$36,30 \pm 7,06$	$35,42 \pm 9,39$
АМГ, нг/мл	$0,94 \pm 0,19$	$0,98 \pm 0,22$
СТГ, нг/мл	$1,13 \pm 0,48$	$0,99 \pm 0,40$
Тестостерон, нмоль/л	$1,66 \pm 0,77$	$1,39 \pm 0,70$
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

Таблица 4.14 – Концентрация прогестерона и ТТГ в крови у женщин позднего репродуктивного возраста ($M \pm m$)

Группа, n	Прогестерон, нг/мл	ТТГ, мкМЕ/мл
Группа I, n = 59	$8,16 \pm 4,16$	$1,69 \pm 0,93$
Группа II, n = 57	$7,77 \pm 4,06$	$1,65 \pm 0,83$
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

В большинстве случаев во время проведения УЗИ у пациенток были диагностированы сопутствующие гинекологические заболевания, а именно: кисты на яичниках, миома матки, аденомиоз, гидросальпинкс, патология эндометрия.

Отдельного описания заслуживает фолликулярный резерв яичников, который отражает состояние овариального резерва. Фолликулярный резерв яичников – объективный параметр, судить о котором позволяет количество антральных фолликулов на 2–5-й день менструального цикла при УЗИ (Таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Фолликулярный резерв яичников у пациенток сравниваемых групп на 2–5-й день менструального цикла [44]

Показатель	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
КАФ на 2–5-й день МЦ ($M \pm m$)	5,24 ± 1,37	4,81 ± 1,19
КАФ < 5 в двух яичниках (абс., %)	17 (28,81 %)	24 (42,11 %)
КАФ 5–7 в двух яичниках (абс., %)	42 (71,19 %)	33 (55,93 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

Корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей пациенток проспективного исследования позволил выявить некоторые взаимосвязи между ними. Так, была установлена положительная корреляционная связь между концентрацией АМГ и КАФ ($\rho = 0,74$ при $p < 0,0001$), то есть, чем ниже уровень АМГ, тем меньшее количество антральных фолликулов мы можем увидеть при УЗИ со 2-го по 5-й день менструального цикла. Между уровнем ФСГ и КАФ была выявлена средняя отрицательная (обратная) корреляционная связь ($\rho = -0,63$ при $p < 0,0001$), то есть чем выше уровень ФСГ, тем предположительно меньше антральных фолликулов в первую фазу менструального цикла мы можем увидеть. На наш взгляд, это лишний раз подтверждает, что именно уровень АМГ и КАФ (по УЗИ) до настоящего времени справедливо считаются наиболее точными показателями овариального (фолликулярного) резерва.

Всем женщинам старше 37 лет, которые были включены в исследование, ввиду высокой частоты гинекологической и соматической патологии, а также

неудачных исходов предыдущих программ лечения бесплодия методами ВРТ, было проведено обследование на содержание макро- и микроэлементов в крови (Таблица 4.16). В результате у всех пациенток сравниваемых групп был выявлен дефицит содержания цинка ($p < 0,05$), тогда как показатель содержания магния в крови находился в пределах нижней границы нормы ($p > 0,05$).

Таблица 4.16 – Особенности концентрации макроэлементов и микроэлементов в крови у женщин позднего репродуктивного возраста ($M \pm m$) [44]

Группа, n	Макроэлементы и микроэлементы	
	Магний (ммоль/л)	Цинк (мкмоль/л)
Группа I, n = 59	0,95 ± 0,21	9,05 ± 1,36*
Группа II, n = 57	0,82 ± 0,10	9,19 ± 1,48*
Возрастная норма	0,75–1,25	10,70–18,50
Примечания		
1. Показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$;		
2. * – показатели достоверно отличались от возрастной нормы, $p < 0,05$.		

Таким образом, резюмируя результаты изучения особенностей гормонального фона, структуры яичников и содержания макро- и микроэлементов в крови у женщин групп проспективного исследования, можно подвести следующие итоги.

Во-первых, отсутствие наступления беременности в программах ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) с длительностью бесплодия более 6 лет и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ обусловлено снижением овариального резерва ($AMГ < 1,2$ нг/мл, $ФСГ > 10$ мМЕ/мл, $КАФ < 7$) и уровня СТГ в крови менее 1,71 нг/мл (100 %, $p < 0,05$) [21; 44].

Во-вторых, у женщин позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) со сниженным запасом ооцитов, неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл в крови и длительностью бесплодия более 6 лет,

КАФ (по данным УЗИ) достоверно значимо связано с показателем АМГ в крови ($\rho = 0,74$, $p < 0,0001$) и с уровнем ФСГ в крови ($\rho = -0,63$, $p < 0,0001$).

В-третьих, показатели содержания АМГ в крови и КАФ (по УЗИ) остаются наиболее точными маркерами запаса ооцитов у женщин 37–42 лет с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл в крови и длительностью бесплодия более 6 лет.

И, наконец, для женщин 37–42 лет со сниженным запасом ооцитов, неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл в крови и длительностью бесплодия более 6 лет, характерно достоверно значимое снижение на 60 % уровня цинка в плазме крови ($p < 0,05$) при уровне магния в крови в пределах референсных значений ($p > 0,05$).

4.3. Психодиагностическое обследование женщин в возрасте 37–42 лет со сниженным запасом ооцитов и нереализованной репродуктивной функцией в предыдущих циклах ЭКО и ПЭ

Актуальность проблемы реализации фертильной функции у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным запасом ооцитов и нереализованной репродуктивной функцией в предыдущих циклах ЭКО и ПЭ обусловлена также угрозой развития в дальнейшем стойких нарушений психологического здоровья [23]. Пациентки с бесплодием чаще подвержены развитию тревоги и депрессии [33; 79; 96]. Однако в доступной нам литературе мы не нашли сведений о психологическом статусе женщин в возрасте 37 лет и старше со сниженным запасом ооцитов и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, что и побудило нас провести такое исследование.

Согласно результатам исследования по самоопроснику депрессии CES-D и шкале самооценки уровня тревожности Спилбергера–Ханина все обследуемые женщины входили в группу риска по развитию тревоги и депрессии (Рисунок 4.1).

Так, при оценке тревожности было выявлено, что умеренную ситуативную тревожность (31–44 балла) имели подавляющее большинство пациенток с

нереализованной репродуктивной функций (группа I – 50 (84,75 %), группа II – 45 (78,95 %), $p > 0,05$), а высокая ситуативная тревожность (> 45 баллов по опроснику) была выявлена у каждой пятой–шестой пациентки (группа I – 9 (15,25 %), группа II – 12 (21,05 %), $p > 0,05$). Все пациентки I и II групп имели умеренную личностную тревожность, $p > 0,05$.

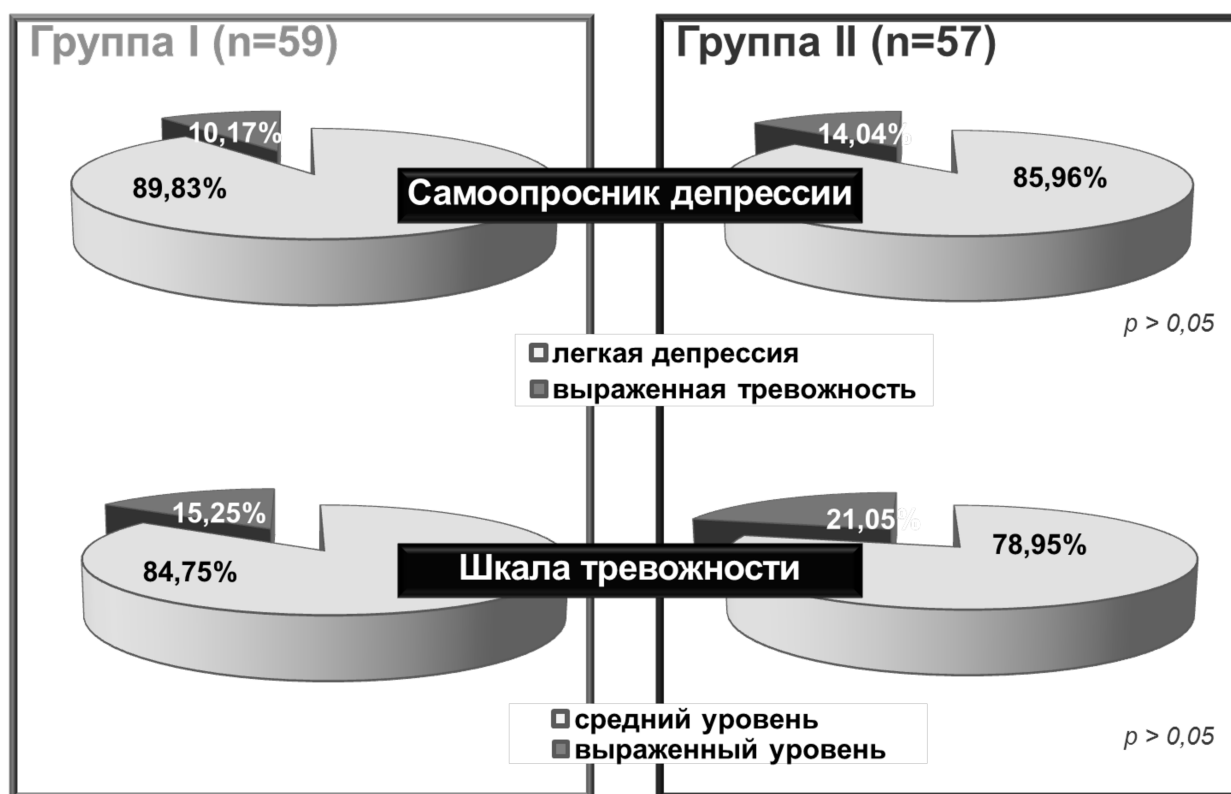


Рисунок 4.1 – Спектр выявленных психологических нарушений у пациенток сравниваемых групп

Что касается результатов исследования депрессии по шкале CES-D, то также в подавляющем большинстве случаев пациентки сравниваемых групп имели легкую депрессию (53 (89,83 %) и 49 (85,96 %) случаев соответственно, $p > 0,05$), что соответствовало 18–26 баллам по опроснику. Результат в диапазоне 31 балл и выше, соответствующий тяжелой депрессии, имели 6 (10,17 %) пациенток группы I и 8 (14,04 %) пациенток группы II ($p > 0,05$), тогда как депрессия средней тяжести ни в одном случае не была выявлена (Таблица 4.17). Психолог работал с пациентками до их вступления в протокол ЭКО и ПЭ.

Суть работы психолога с пациентками позднего репродуктивного возраста со сниженным запасом ооцитов и особенно, имеющих опыт неудачных попыток ЭКО и ПЭ состояла в поиске внутреннего согласия. В основе предложенной терапии психолог применял личностно-ориентированную психотерапию в сочетании с репродуктивной психотерапией в индивидуальной и групповой формах. Все женщины исследуемых групп имели длительность бесплодия более 6 лет и долгий опыт его лечения, поэтому психолог проводил работу с «выученной беспомощностью», то есть с состоянием, при котором женщина не старалась улучшить свое положение, хотя имела возможность. Это состояние возникало после нескольких неудачных попыток ЭКО и характеризовалось пассивностью, отказом от обстоятельств и отсутствием желания менять эти обстоятельства. При общении с психологом большинство женщин не верили в положительный исход последующих попыток ЭКО, минимизировали свое участие в процессе лечения бесплодия. Психологическая работа была направлена на то, чтобы вернуть женщине веру в положительный исход программы ЭКО и настрой на его возможность.

Таблица 4.17 – Состояние депрессии и уровня ситуативной тревожности у пациенток сравниваемых групп до консультации психолога (абс., %)

Группа	Шкала депрессии CES-D		Тревожность (шкала Спилбергера–Ханина)	
	легкая	тяжелая	умеренная	высокая
I, n = 59	53 (89,83 %)	6 (10,17 %)	50 (84,75 %)	9 (15,25 %)
II, n = 57	49 (85,96 %)	8 (14,04 %)	45 (78,95 %)	12 (21,05 %)
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.				

В большинстве случаев при лечении бесплодия у пациенток складывалось ошибочное мнение, что ее психоэмоциональное состояние не влияло на наступление беременности в программе ЭКО, так как пункцию преовуляторных фолликулов проводил врач, оплодотворял ооциты и культивировал эмбрионы –

эмбриолог. Психолог прорабатывал с пациенткой тот факт, что нужно разрешить гормональным препаратам выполнить свою функцию в организме, чтобы получить достаточное количество преовуляторных фолликулов и – как следствие – большее количество ооцитов и эмбрионов.

Программа психотерапевтического сопровождения женщины продолжалась и на этапе подготовки к протоколу стимуляции овуляции, непосредственно в протоколе стимуляции овуляции ЭКО, после пункции преовуляторных фолликулов, переноса эмбрионов и в период ожидания результата (анализа крови на β -субъединицу ХГЧ).

В работе с женщинами, которые готовились вступить в протоколы ЭКО, с помощью репродуктивной психотерапии и использованием различных методов и методик, в основном проективных, телесных и арт-терапевтических техник психолог трансформировал состояния, прорабатывал травмы, негативный прошлый опыт, разрушенные участки и блоки в различных сферах жизни женщины. Проективная техника – проективный образ будущего материнства, который женщина проговаривала или рисовала с помощью психолога. Для женщин с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, замершими беременностями и абортами в анамнезе психолог прорабатывал утраты, проживал с ними циклы горя, поскольку не прожитое горе, вытесненная потеря ребенка мешает наступлению беременности. Так как горе случилось давно, и сознание женщины его вытеснило в прошлое, пациентки с помощью пластилина или ткани делали образ ребенка и очень бережно и аккуратно с помощью психолога проживали ситуацию в уже безопасном пространстве, воссоздавая образ ушедшего ребенка, знакомясь с ним, прощаясь и отпуская. Женщины на занятиях проходили все стадии цикла горя, но уже пребывая в осознанной и безопасной обстановке.

Телесные техники были направлены на обретение чувство опоры, ощущение границ тела, реставрации образных границ матки, особенно после неудачных попыток ЭКО, замерших беременностей, абортов. Большинство женщин после неудачных попыток ЭКО и ПЭ не обращали внимание на свое

тело, отвергали его. На занятиях психолог учил пациенток правильно дышать (глубоко и осознанно), учил чувствовать тело, прикладывая руки, или камни, или утяжеляющие мешочки к определенным зонам для того, чтобы уходило напряжение, зажимы, для восстановления ощущения границ тела. Также работа с телом могла сопровождаться медитацией под расслабляющую музыку. Женщины клали руки на живот и под определенный текст визуализировали, как в матке зарождается новая жизнь, которую они способны выносить. Пациентки были полностью сосредоточены на теле, его ощущениях, тепле рук.

Психологическая подготовка к переносу эмбрионов для пациентки заключалась в «разрешении» эмбриону «укорениться» в полости матки на весь период беременности. На занятиях психолог помогал формировать женщинам образ будущего материнства, используя арт-терапевтические упражнения: «рисунок себя», «я и мой будущий ребенок», а также «куклотерапию». На занятиях пациентки рисовали, зарисовывали, перерисовывали страх и в конце сжигали его или разрывали. При групповых занятиях «куклотерапии» пациентки делились своими чувствами, что помогало им избавиться от тревоги. Кроме того, в рамках «куклотерапии» для создания позитивного образа будущего материнства проводились практические занятия «пригласи дитя в семью» с изготовлением куклы. Дополнительно на занятиях проговаривались моменты, с которыми женщина хотела бы расстаться, оставить в прошлом, а также какой новый опыт или ресурс взять себе в новую жизнь.

Базовая структура каждой сессии занятий с психологом – отдых и глубокое расслабление, необходимые для уменьшения стресса, проявления мотивации женщины, а также смещения акцента с задачи получения беременности на задачу ее вынашивания, рождения и воспитания ребенка. Врач на этапе обследования и лечения, по рекомендации психолога, полностью удовлетворял потребность пациенток в информации – комментировал все манипуляции и назначения, что помогло дополнительно снизить уровень тревоги пациентов.

Через три месяца занятий с психологом, перед вступлением в программу ЭКО и ПЭ, пациентки исследуемых групп снова проходили самоопросник

депрессии CES-D и шкалу самооценки уровня тревожности Спилбергера–Ханина. Было выявлено достоверное снижение проявлений депрессии и ситуативной тревожности у женщин исследуемых групп, $p < 0,05$. Установлено, что после занятий с психологом депрессия отсутствовала у 9 (15,25 %) пациенток группы I и у 8 (14,04 %) пациенток группы II, или была легкой степени (у 50 (84,75 %) и 49 (85,96 %) женщин I и II групп, соответственно, $p > 0,05$), случаев тяжелой депрессии не было. Что касается ситуативной тревожности, то после коррекции психоэмоционального состояния частота выраженной ее степени снизилась в 4 и в 2 раза в I и II группах (2 (3,39 %) и 5 (8,77 %) случаев соответственно, $p > 0,05$), тогда как умеренная тревожность оставалась в подавляющем большинстве случаев у 54 (91,52 %) и 50 (87,72 %) женщин групп I и II, соответственно, и достоверно не отличалась, а отсутствие тревожности было отмечено у 3 (5,08 %) пациенток группы I и 2 (3,51 %) пациенток группы II, $p > 0,05$.

Таким образом, исследование основных психологических характеристик имеет важное практическое значение для оценки уровня тревоги и депрессии у женщин в возрасте 37 лет и старше со сниженным запасом ооцитов и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, поскольку позволяет вовремя оказать психологическую помощь нуждающимся в ней пациенткам.

4.4. Некоторые звенья патогенетически обоснованной схемы обследования и терапии бесплодия у женщин 37–42 лет с нереализованной репродуктивной функцией в предыдущих циклах ЭКО и ПЭ

Как было показано выше, пациентки в возрасте 37 лет и старше с неудачным исходом предыдущих попыток ЭКО и ПЭ чаще имеют показатели сниженного овариального резерва (АМГ $< 1,2$ нг/мл, ФСГ > 10 мМЕ/мл, КАФ < 7), на состояние которого влияют особенности гинекологического (операции на ОМТ, эндометриоз), соматического и дополнительного анамнеза

(менопауза у матери до 40 лет, осложнения беременности и родов, от которых родилась пациентка, а также гипопластический тип яичниковой ткани) [21].

С учетом выявленных особенностей, корреляционных связей основных и дополнительных факторов, нами был расширен протокол обследования данного контингента пациенток с целью адекватного влияния на требующие своевременной коррекции функции.

Патогенетическое обоснование расширенной схемы обследования и лечения женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ представлено на Рисунке 4.2.



Рисунок 4.2 – Алгоритм обследования и лечения женщин в позднем репродуктивном возрасте с неудачным исходом ЭКО и ПЭ в анамнезе

Определение овариального резерва на этапе обследования является важной составляющей для выбора метода ВРТ, а именно: протокола стимуляции овуляции, препаратов гонадотропинов и их стартовой и суммарной дозировки,

дополнительной терапии. Учитывая тот факт, что большинство женщин имеют отягощенный соматический анамнез и связанные с ним нарушения содержания макро- и микроэлементов, необходимо на этапе обследования перед проведением программы ЭКО и ПЭ определение их концентрации (в крови) с целью своевременной и адекватной коррекции возможного дефицита.

СТГ через взаимодействие с рецепторами на гранулезных и тека-клетках яичника оказывает влияние на рост фолликулов, улучшение их чувствительности к ФСГ и созревание ооцитов, что способствует стероидогенезу и гаметогенезу, увеличению количества функциональных митохондрий в ооцитах [23; 72].

Микроэлементы (в частности, ионы цинка) влияют на процесс деления и развития эмбрионов. Биологически активные вещества, содержащиеся в гидролизате плаценты человека, повышают активность клеточного и тканевого дыхания, положительно влияют на процессы метаболизма в ооцитах [23]. В связи с этим очевидна целесообразность применения препаратов СТГ, гидролизата плаценты человека и микроэлементов у страдающих бесплодием пациенток со сниженным запасом ооцитов для улучшения ответа на стимуляцию овуляции в программах ВРТ и повышения ЧНБ [44].

Сроки назначения препаратов дополнительной терапии в программах ЭКО и ПЭ у женщин в позднем фертильном возрасте со сниженным запасом ооцитов определяются процессами фолликулогенеза, которые происходят постоянно и безостановочно. Оказывать влияние на количество антральных фолликулов возможно начиная со второго периода фолликулогенеза (гонадотропин-чувствительного), так как первый период фолликулогенеза является гормононезависимым и характеризуется автономным ростом примордиального фолликула до вторичного.

КАФ, которые визуализируются при УЗИ со 2-го по 5-й день менструального цикла и важны для прогноза ответа на стимуляцию овуляции программ ЭКО, выявляются к концу секреторной фазы цикла из пула преантральных фолликулов. Поэтому добавление препаратов СТГ с конца секреторной фазы цикла, предшествующего стимуляции овуляции

гонадотропинами в программе ЭКО и ПЭ, а также непосредственно во время фазы стимуляции до введения триггера овуляции может улучшить результаты проводимой программы ЭКО за счет увеличения количества антральных фолликулов и их чувствительности к препаратам гонадотропинов, что приведет к получению большего количества преовуляторных фолликулов и ооцитов.

Применение препаратов СТГ в минимально-рекомендуемой дозировке 0,3 мг (эквивалент 0,9 Ме, 5 щелчков) позволяет минимизировать количество побочных эффектов препарата [44]. По этому же принципу в цикле, предшествующем стимуляции овуляции гонадотропинами, рекомендовано назначение препаратов гидролизата плаценты, который способствует поддержанию должной базальной концентрации ФСГ, необходимой для роста вторичного фолликула до антрального во второй период фолликулогенеза, поскольку при отсутствии адекватной стимуляции со стороны этого стероида вторичный фолликул атрезируется. Уменьшение процессов атрезии количества вторичных фолликулов способствует получению большего количества антральных фолликулов, воздействие на которые возможно в процессе стимуляции овуляции гонадотропинами в программе ЭКО.

Будучи незаменимым микроэлементом, цинк способствует обмену веществ и синтезу белков, что необходимо для роста и деления клеток, развития эндометрия, выработки женских половых гормонов и гормонов щитовидной железы. Начало приема препаратов цинка за 3 месяца до начала программы ЭКО и непосредственно в цикле стимуляции овуляции обусловлено тем, что второй период фолликулогенеза (гонадотропин-чувствительный) начинается за 3–4 менструальных цикла (100–120 дней), когда вторичный фолликул продолжает расти до большого антрального и начинает формироваться необходимая для предотвращения полиспермии и удержания клеток раннего эмбриона вместе до имплантации «zona pellucida» ооцита. Прием препаратов цинка в эти сроки обеспечивает поддержание нормальной концентрации данного микроэлемента в крови на всем этапе второго и третьего периода фолликулогенеза.

Установлено и описано в главах выше, что у преобладающего большинства пациенток позднего фертильного возраста со сниженным запасом ооцитов и неудачным исходом ЭКО и ПЭ в анамнезе чаще встречаются тревога и депрессия. Поэтому перед проведением ЭКО важно провести соответствующее психодиагностическое исследование, поскольку частота неудачных исходов предыдущих программ ЭКО и ПЭ у женщин с проявлением тревоги и депрессии достоверно больше, чем у психически благополучных. Нормализации психоэмоционального состояния женщины способствует применение препаратов гидролизата плаценты за месяц до проведения программ ЭКО и ПЭ, чем и обусловлено включение их в патогенетически обоснованный алгоритм лечения.

Таким образом, изучение причин, приводящих к отсутствию реализации репродуктивной функции у женщин позднего фертильного возраста со сниженным запасом ооцитов, разработка методов диагностики дополнительных неблагоприятных факторов и собственно лечение бесплодия у этих женщин имеет не только научное, но и практическое значение, поскольку способствует реализации материнства у женщин и нормализации их психического состояния.

Материалы, изложенные в данной главе, были опубликованы автором [21; 23; 44; 45; 60; 72]:

1. Железная, А. А. Дополнительные данные анамнеза, как факторы, влияющие на наступление беременности у женщин позднего репродуктивного возраста в программах экстракорпорального оплодотворения / А. А. Железная, И. И. Мягих // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 12–15.
2. Железная, А. А. Преодоление бесплодия у женщин в позднем репродуктивном возрасте со сниженным овариальным резервом / А. А. Железная, И. И. Мягих // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 39–45.
3. Мягих, И. И. Персонализированный подход в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом

и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ в анамнезе / И. И. Мягких // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 37–44.

4. Мягких, И. И. Причины снижения овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста с позиции гинекологического анамнеза / И. И. Мягких // Научная парадигма – 2021. Сборник научных трудов по материалам XXIX Международной научно-практической конференции (г.-к. Анапа, 03 декабря 2021 г.). – Анапа: Изд-во «НИЦ ЭСП» в ЮФО, 2021. – С. 290–296.

5. Особенности гинекологического анамнеза, влияющие на снижение овариального резерва и результат лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин позднего репродуктивного возраста / В. К. Чайка, А. А. Железная, И. И. Мягких, В. В. Луцки, М. В. Попова, Д. В. Рыкова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 5–11.

6. Роль соматотропного гормона в регуляции женской репродуктивной системы. Применение препаратов соматотропного гормона для женщин в программах ЭКО и ПЭ (обзор литературы) / А. А. Железная, В. В. Луцки, И. И. Мягких, М. В. Попова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 122–126.

ГЛАВА 5

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗРАБОТАННОГО ЛЕЧЕБНОГО КОМПЛЕКСА
У ЖЕНЩИН 37–42 ЛЕТ СО СНИЖЕННЫМ ЗАПАСОМ ООЦИТОВ
И НЕРЕАЛИЗОВАННОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ
В ПРЕДЫДУЩИХ ЦИКЛАХ ЭКО И ПЭ**

**5.1. Эффективность предложенного комплекса
лечебно-диагностических мероприятий**

Для оценки эффективности патогенетически обоснованного комплекса лечебно-диагностических мероприятий у пациенток в возрасте 37 лет и старше со сниженным запасом ооцитов и нереализованной репродуктивной функцией в предыдущих циклах ЭКО и ПЭ, на третьем этапе было исследовано состояние овариального резерва у данных пациенток. Для этого у всех женщин исследуемых групп в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла вступления в протокол ЭКО определяли основные маркеры овариального резерва (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Концентрация гормонов сыворотки крови в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла ($M \pm m$)

Показатель, ед. изм.	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
E ₂ , пг/мл	36,64 ± 5,87	34,98 ± 6,49
Тестостерон, нмоль/л	1,49 ± 0,61	1,40 ± 0,67
ПРЛ, нг/мл	14,52 ± 5,32	15,90 ± 6,18
ЛГ, мМЕ/мл	6,69 ± 1,43	6,75 ± 0,94
ФСГ, мМЕ/мл	11,24 ± 1,45	11,72 ± 1,42
АМГ, нг/мл	0,98 ± 0,17	1,01 ± 0,16
Примечание – показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$.		

Гормональное исследование осуществлялось до начала цикла стимуляции овуляции, в раннюю фолликулярную фазу цикла (со 2-го по 5-й день) через 3

месяца приёма препаратов цинка, через 1 месяц после приёма гидролизата плаценты и через 10–14 дней приёма СТГ. В ходе исследования не было выявлено значимых отличий в уровне гормонов – маркеров овариального резерва: эстрадиола, тестостерона, пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также антимюллерова гормона в зависимости от приема предложенных нами препаратов для группы I.

Что касается уровня СТГ в крови, то у пациенток группы I в раннюю фолликулярную фазу до начала цикла стимуляции (2–5-й день менструального цикла) и в день пункции преовуляторных фолликулов (день получения яйцеклеток) были выявлены статистически значимые изменения данного показателя по сравнению с группой II (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Содержание СТГ в крови в раннюю фолликулярную фазу и в день пункции преовуляторных фолликулов [23]

Группа, n	Концентрация СТГ в крови ($M \pm m$, нг/мл)	
	2–5-й день менструального цикла	День пункции фолликулов
Группа I, n = 59	$2,55 \pm 0,76$	$2,73 \pm 0,63$
Группа II, n = 57	$1,19 \pm 0,32^*$	$1,30 \pm 0,32^*$
Примечание – * достоверность различий между сравниваемыми группами установлена при $p < 0,001$		

Гормональные показатели овариального резерва до и после проводимой терапии были сопоставимы, свидетельствуя о сохраняющейся его недостаточности. На диаграмме (Рисунок 5.1) отмечается динамика в уменьшении концентрации ФСГ и отсутствие значимого повышения уровня АМГ после приема препаратов цинка, гидролизата плаценты и СТГ ($p > 0,05$).

Анализируя динамику уровня СТГ в крови, были выявлены статистически значимые изменения у пациенток группы I, получавших лечение в раннюю фолликулярную фазу до начала цикла стимуляции (2–5-й день менструального цикла) и в день пункции преовуляторных фолликулов (в день получения

яйцеклеток), тогда как у женщин группы II не было выявлено тенденции к изменению концентрации соматотропного гормона.

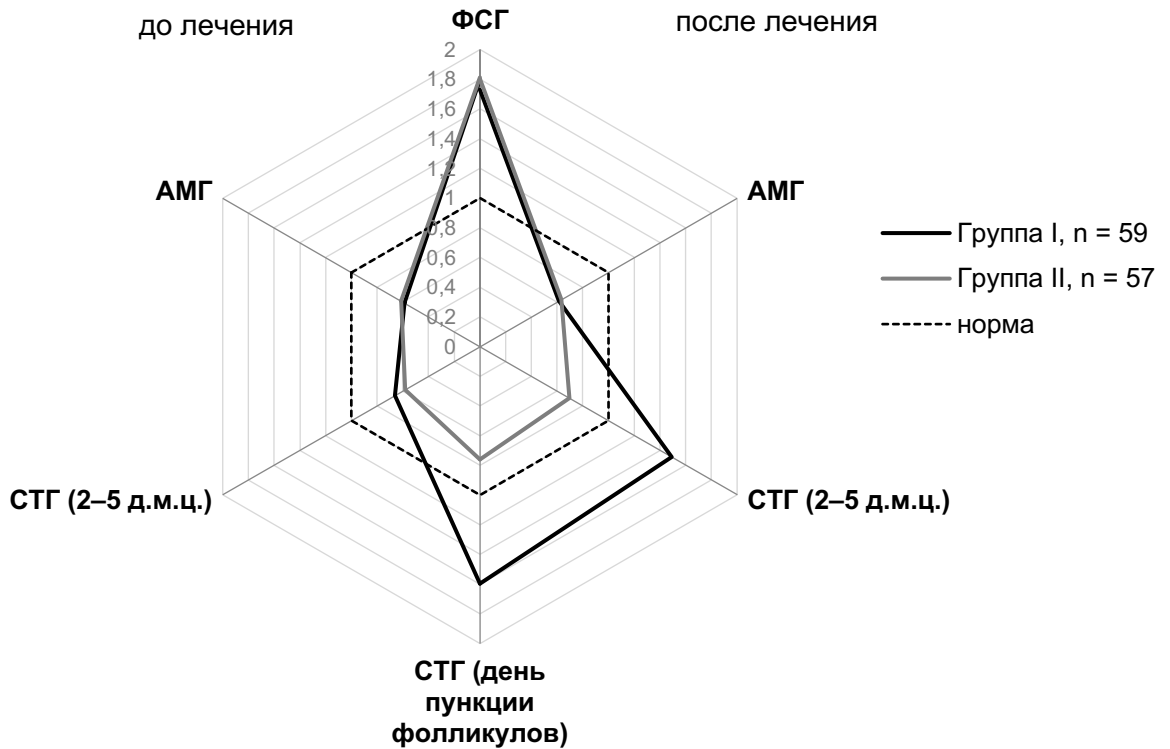


Рисунок 5.1 – Показатели ФСГ, АМГ, СТГ в динамике у женщин сравниваемых групп, нормированные по показателям возрастной нормы для соответствующей фазы менструального цикла (для СТГ пороговое значение 1,71 нг/мл)

Уровень прогестерона определяли в среднем на 18–21-й день цикла, который предшествовал стимуляции функции яичников. На этом этапе пациентки группы I уже получали лечение в течение трех месяцев. Итак, уровень прогестерона в крови пациенток, принимавших препараты СТГ, цинка и гидролизата плаценты был достоверно выше по сравнению с женщинами группы II, не получавшими лечение по разработанной схеме (соответственно, $8,59 \pm 3,15$ против $7,35 \pm 3,50$ нг/мл, $p < 0,05$).

В течение трех месяцев пациентки группы I для коррекции пониженного уровня цинка получали препарат, содержащий 66 % рекомендуемой суточной дозы потребления данного микроэлемента, что способствовало достоверному

повышению концентрации цинка в крови у них по сравнению с показателем группы II (соответственно, $12,85 \pm 2,17$ против $9,28 \pm 1,52$ мкмоль/л, $p < 0,001$).

Таким образом, дополнение протокола лечения бесплодия назначением препаратов цинка, гидролизата плаценты и СТГ позволило нормализовать основные лабораторные показатели у пациенток старше 37 лет со сниженным запасом ооцитов и неудачным ЭКО в анамнезе.

5.2. Преодоление бесплодия у женщин в группах проспективного исследования

У пациенток группы I, которые получали дополнительное лечение на подготовительном этапе и в цикле стимуляции овуляции ЭКО, по сравнению с пациентками группы II стартовая и суммарная доза гонадотропинов для стимуляции овуляции была достоверно ниже на 9,11 % и 9,56 % соответственно (в группе I – $252,97 \pm 45,98$ и $2186,02 \pm 177,83$ МЕ против $277,63 \pm 34,62$ и $2286,84 \pm 153,39$ МЕ в группе II, соответственно, $p < 0,01$), что отражалось на стоимости лечения [23].

Количество дней стимуляции овуляции также было достоверно меньше в группе I по сравнению с группой II (соответственно $11,59 \pm 1,04$ и $12,07 \pm 0,86$ дней, $p < 0,05$) (Таблица 5.3, Рисунок 5.2).

Что касается количества преовуляторных фолликулов на момент введения триггера овуляции (10 000 МЕ ХГЧ), то данный показатель был достоверно больше на 20,99 % у пациенток в группе I, получавших лечение по разработанной схеме, нежели у пациенток в группе II ($p < 0,01$) [23; 44]. Кроме того, в группе II был один случай (1,75 %) отсутствия роста фолликулов в процессе стимуляции овуляции (Таблица 5.3, Рисунок 5.2) [44].

Большую толщину эндометрия в день введения ХГЧ перед пункцией фолликулов при УЗИ на 10,83 % значимо чаще имели пациентки группы I ($9,11 \pm 0,30$ мм) по сравнению с группой II ($8,22 \pm 0,40$ мм), $p < 0,05$.

Таблица 5.3 – Особенности стимуляции овуляции у женщин в возрасте 37 лет и старше ($M \pm m$) [44]

Показатель, ед. изм.	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Общая доза гонадотропинов, МЕ	2186,02 ± 177,83	2286,84 ± 153,39*
Стартовая доза гонадотропинов, МЕ	252,97 ± 45,98	277,63 ± 34,62*
Количество дней стимуляции	11,59 ± 1,04	12,07 ± 0,86*
Количество преовуляторных фолликулов в день введения ХГЧ	5,88 ± 1,59	4,86 ± 1,97*
Примечание – * – достоверность различий между сравниваемыми группами установлена, $p < 0,01$		



Рисунок 5.2 – Основные характеристики стимуляции овуляции у пациенток сравниваемых групп ($M \pm m$) [44]

Анализ показателей раннего эмбриогенеза у пациенток сравниваемых групп показал, что количество ооцитов у пациенток группы I, принимавших препараты цинка, гидролизата плаценты и СТГ, было достоверно больше на 27,79 %, по сравнению с пациентками группы II, которым был предложен традиционный подход к стимуляции овуляции (соответственно, $4,69 \pm 1,36$ и $3,67 \pm 1,77$, $p < 0,01$) [44].

Так, если от одного до трех ооцитов было получено у каждой 3-й женщины в группе II (20 (35,09 %)), то в группе I этот показатель был в 2,3 раза меньше (9 (15,25 %), $p < 0,01$). Вместе с тем, у подавляющего большинства пациенток в группе I (50 (84,75 %)) было получено от 4 до 8 ооцитов, тогда как в группе II это было в каждом втором случае (33 (57,89 %), $p < 0,01$). Аналогичная тенденция прослеживалась и для количества оплодотворенных ооцитов ($4,27 \pm 1,48$ у пациенток в группе I против $3,30 \pm 1,50$ – в группе II, $p < 0,001$), причем у 4 (7,02 %) пациенток группы II ооциты не были получены ($p < 0,05$) (Таблица 5.4) [23; 44].

Таблица 5.4 – Показатели раннего эмбриогенеза у пациенток сравниваемых групп [23; 44]

Показатель, ед. изм.		Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Количество полученных ооцитов (M ± m)		4,69 ± 1,36*	3,67 ± 1,77
От 1 до 3 ооцитов (абс. (%))		9 (15,25 %)	20 (35,09 %)
От 4 до 8 ооцитов (абс. (%))		50 (84,75 %)	33 (57,89 %)
Количество оплодотворенных ооцитов (M ± m)		4,27 ± 1,48*	3,30 ± 1,50
Количество полученных эмбрионов (M ± m)		3,37 ± 0,89*	2,61 ± 1,00
Стадия переноса эмбрионов (количество женщин, которым переносили эмбрионы в полость матки) (абс. (%))	8 А	13 (22,03 %)*	21 (36,84 %)
	8 В	3 (5,08 %)*	13 (22,81 %)
	Бластоциста	33 (55,93 %)*	11 (19,30 %)
	Морула	10 (16,95 %)	8 (14,04 %)
День переноса эмбрионов (количество женщин) (абс. (%))	3-и сутки	16 (27,12 %)*	34 (59,65 %)
	5-е сутки	43 (72,88 %)*	19 (33,33 %)
Примечание – * – достоверность различий между сравниваемыми группами установлена, $p < 0,01$			

Перенос эмбрионов на 4–5-е сутки их культивирования у пациенток в группе I проводился достоверно чаще, чем в группе II (Таблица 5.4). Это можно объяснить достоверно меньшим числом полученных эмбрионов в группе II по сравнению с группой I (соответственно $2,61 \pm 1,00$ и $3,37 \pm 0,89$ эмбрионов

($p < 0,01$) [23]. Кроме того, разницу дней переноса можно объяснить качеством эмбрионов, поскольку в группе I было получено достоверно больше эмбрионов хорошего качества. Поэтому, чтобы минимизировать потерю эмбрионов в процессе культивирования, в группе II на 3-и сутки 21 (36,84 %) женщине был осуществлен перенос восьмибластных эмбрионов, 13 (22,81 %) женщинам – эмбрионов с фрагментацией до 25 %, тогда как в группе I аналогичные показатели составили соответственно 13 (22,03 %) и 3 (5,08 %) случая ($p < 0,001$). В день переноса эмбрионов в полость матки переносили 1–2 эмбриона, криоконсервацию эмбрионов не проводили [23; 44].

Перенос эмбрионов на 5-е сутки культивирования пациенткам в группе I осуществляли достоверно чаще в 2,3 раза, чем в группе II – соответственно 43 (72,88 %) и 19 (33,33 %) женщинам ($p < 0,001$), что обусловлено достоверно большим количеством полученных в группе I ооцитов и эмбрионов, в частности, в 2,9 раза бластоцист на момент переноса (соответственно 33 (55,93 %) и 11 (19,30 %) женщин, $p < 0,001$) [23]. Вместе с тем, количество полученных морул в день переноса эмбрионов в сравниваемых группах достоверно не отличалось (соответственно в группе I – 10 (16,95 %) женщин, в группе II – 8 (14,04 %), $p > 0,05$) [23; 44].

Оценка результатов проведенного стимулированного цикла показала, что из 116 пациенток сравниваемых групп беременность наступила у 30 (25,86 %) [23; 44]. При этом, среди женщин, получавших препараты цинка, гидролизата плаценты и СТГ, прослеживалась достоверная тенденция к почти двукратному увеличению частоты наступления беременности по сравнению с пациентками, которые отказались от дополнительной терапии (20 (33,90 %) случаев в группе I против 10 (17,54 %) случаев в группе II, $p < 0,05$) [44]. Для исчерпывающей наглядности результатов сравнительная характеристика особенностей течения беременности и ее результатов в сравниваемых группах приводится в расчете на количество беременных женщин, а также в целом по группе (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Частота наступления беременности, особенности ее течения и итоги у пациенток сравниваемых групп (n, %) [23; 44]

Показатель	Группа I, n = 59		Группа II, n = 57		
	абс.	%	абс.	%	
Наступление беременности	20	33,90*	10	17,54	
<i>Течение и итоги беременности:</i>		n = 20 n = 59		n = 10 n = 57	
Замершая беременность	1	5,00*	1,69	3	30,00 5,26
I триместр:					
– угроза аборта	7	35,00*	11,86	9	90,00 15,79
– УЗ признаки отслойки хориона	2	10,00*	3,39*	5	50,00 8,77
II триместр:					
– угроза аборта	5	25,00*	8,47	7	70,00 12,28
– угроза преждевременных родов	3	15,00*	5,08*	6	60,00 10,53
– истмико-цервикальная недостаточность	2	10,00*	3,39	3	30,00 5,26
III триместр:					
– угроза преждевременных родов	5	25,00	8,47	4	40,00 7,02
– анемия	8	40,00	13,56	5	50,00 8,77
– умеренная преэклампсия	8	40,00*	13,56	7	70,00 12,28
– УЗ признаки нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока	3	15,00*	5,08*	6	60,00 10,53
– синдром задержки роста плода	0	0,00*	0,00*	4	40,00 7,02
– многоводие	2	10,00*	3,39	3	30,00 5,26
Роды одним живым плодом:	19	95,00*	32,20	7	70,00 12,28
– срочные	15	75,00*	25,42*	5	50,00 8,77
– преждевременные	4	20,00	6,78	2	20,00 3,51
Примечание – * – достоверность различий между сравниваемыми группами установлена при $p < 0,05$.					

Оценка дальнейшего течения беременности показала, что пациентки группы II, которые не получали дополнительное лечение, чаще имели репродуктивные потери в цикле ЭКО и ПЭ. Например, замершая беременность до 7–8 недель

имела место у 3 (30,00 %) женщин группы II, а в группе I аналогичная ситуация сложилась у одной пациентки (5,00 %), $p < 0,05$ [23].

При сравнительной характеристике осложнений течения беременности в сравниваемых группах отмечено, что угроза аборта в I триместре зафиксирована у подавляющего большинства беременных II группы (9 (90,00 %)), что 2,6 раза больше аналогичного показателя в группе I (7 (35,00 %)), $p < 0,05$.

Ультразвуковые признаки отслойки хориона у женщин группы II обнаруживали в 2 раза чаще, чем в группе I: соответственно у 5 (50,00 %) и у 2 (10,00 %) беременных, $p < 0,05$.

Во II триместре в группе II угроза позднего аборта сохранялась у 7 (70,00 %) беременных, что в 2,8 раза превышало аналогичный показатель в группе I (5 (25,00 %)), $p < 0,05$. Что касается угрозы преждевременных родов во II триместре, то в группе I данное осложнение наблюдали в 4 раза реже, чем в группе II – соответственно у 3 (15,00 %) и у 6 (60,00 %) беременных, $p < 0,05$. Истмико-цервикальная недостаточность была выявлена у 2 (10,00 %) пациенток группы I и у 3 (30,00 %) беременных группы II, $p < 0,05$.

В III триместре беременности угрозу преждевременных родов имели 5 (25,00 %) беременных I группы и 4 (40,00 %) беременные II группы, $p > 0,05$. Анемию определяли у 8 (40,00 %) женщин группы I и у 5 (50,00 %) женщин группы II, $p > 0,05$. Умеренную преэклампсию имели 8 (40,00 %) беременных I группы и 7 (70,00 %) беременных II группы, $p < 0,05$.

Среди ультразвуковых признаков гестационных осложнений в III триместре беременности нарушения в системе маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) отмечали у пациенток в группе II достоверно чаще в сравнении с группой I (6 (60,00 %) и 3 (15,00 %) случая соответственно, $p < 0,05$). Также у пациенток группы II имел место синдром задержки роста плода (СЗРП) – у 4 (40,00 %) беременных, тогда как в группе I данной патологии не было замечено ($p < 0,05$). Также у беременных группы II в 3 (30,00 %) случаях установлено многоводие, в I группе – у 2 (10,00 %) беременных ($p < 0,05$). Другие УЗ-признаки

гестационных осложнений в III триместре в исследуемых группах значимо не отличались.

В подавляющем большинстве случаев у женщин позднего репродуктивного возраста группы I, принимавших препараты цинка, гидролизата плаценты и СТГ, из 20 случаев наступившей беременности срочные роды живым плодом произошли в 15 (75,00 %) случаях, тогда как среди женщин группы II, не принимавших дополнительное лечение, срочные роды живым плодом состоялись в 5 (50,00 %) случаях, $p < 0,05$. Также имели место преждевременные роды живым плодом с 34-й по 36-ю неделю беременности у 4 (20,00 %) женщин в группе I и у 2 (20,00 %) в группе II ($p > 0,05$), все они завершились операцией кесарево сечение по показаниям преэклампсия [44].

Анализ исхода беременности в сравниваемых группах показал, что срочными нормальными родами закончились 9 (45,00 %) беременностей в группе I и 1 (10,00 %) беременность в группе II, $p < 0,05$. Операцией кесарева сечения завершились роды у 6 (30,00 %) родильниц в группе I и у 4 (40,00 %) – в группе II ($p > 0,05$), по показаниями: неправильное положение плода – 2 (10,00 %) и 1 (10,00 %) случай соответственно в I и во II группе ($p > 0,05$), рубец на матке – 2 (20,00 %) случая во II группе ($p < 0,05$), дистресс плода – 2 (10,00 %) и 1 (10,00 %) случай соответственно в I и во II группе ($p > 0,05$), слабость родовой деятельности – 2 (10,00 %) случая в I группе ($p < 0,05$).

Анализируя показатели состояния новорожденных в группах, отмечено что росто-весовые параметры детей при рождении от матерей в группе I и II достоверно не различались: длина тела составила в среднем $51,5 \pm 2,5$ и $51,6 \pm 1,8$ см ($p > 0,05$), а масса – $3268,8 \pm 480,5$ и $3251,9 \pm 391,3$ г ($p > 0,05$). Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар в I и во II группах женщин значимо не отличалась ни на 1-й минуте – соответственно $7,6 \pm 0,8$ и $7,8 \pm 0,5$ балла ($p > 0,05$), ни на 5-й минуте – соответственно $8,2 \pm 0,5$ и $8,1 \pm 0,4$ балла ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные на данном этапе исследования результаты позволяют сделать следующие выводы.

Во-первых, при том, что прием препаратов цинка, гидролизата плаценты и СТГ в целом не восстанавливает резерв ооцитов, поскольку на фоне их применения нет достоверного изменения концентрации АМГ и ФСГ, происходит достоверно значимое изменение уровня СТГ в крови, который, по нашему мнению, является маркером вероятности наступления беременности у женщин позднего фертильного возраста со сниженным запасом ооцитов в программах ЭКО и ПЭ. Так, были выявлены статистически значимые изменения уровня СТГ в крови на 2–5-й день ранней фолликулярной фазы цикла и в день пункции преовуляторных фолликулов у пациенток группы I по сравнению с группой II: $2,55 \pm 0,76$ нг/мл и $2,73 \pm 0,63$ нг/мл против $1,19 \pm 0,32$ нг/мл и $1,30 \pm 0,32$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Во-вторых, прием предложенных препаратов способствует лучшему ответу в цикле стимуляции овуляции программы ЭКО и ПЭ, что проявилось в виде статистически значимого снижения стартовой и суммарной дозы гонадотропинов для стимуляции овуляции в группе I по сравнению с группой II ($252,97 \pm 45,98$ МЕ и $2186,02 \pm 177,83$ МЕ в группе I, $277,63 \pm 34,62$ МЕ и $2286,84 \pm 153,39$ МЕ – в группе II соответственно, $p < 0,01$).

В-третьих, несмотря на в целом сниженную реакцию яичников на стимуляцию овуляции гонадотропинами у женщин сравниваемых групп ввиду объективных возрастных и анамнестических неуправляемых факторов, определяющих овариальный резерв и ответ на стимуляцию в цикле ЭКО и ПЭ, дополнительная терапия позволяет достоверно увеличить количество преовуляторных фолликулов, ооцитов, а также улучшить качество переносимых эмбрионов у женщин старше 37 лет.

В-четвертых, дополнительная терапия позволяет достоверно улучшить основные показатели раннего эмбриогенеза: добиться увеличения на 22,71 % количества полученных ооцитов ($p < 0,05$), в 3 раза – эмбрионов хорошего качества ($p < 0,001$) и в 3 раза – бластоцист ($p < 0,001$) для переноса в полость матки ($p < 0,001$).

И, наконец, применение препаратов цинка, гидролизата плаценты и СТГ по предложенной схеме позволяет в 1,9 раза увеличить частоту наступления беременности (с 17,54 % до 33,90 %, $p < 0,05$) и в 2,6 раза (с 12,28 % до 32,20 %, $p < 0,05$) – частоту живорождения.

Материалы, изложенные в данной главе, были опубликованы автором [23; 44]:

1. Железная, А. А. Преодоление бесплодия у женщин в позднем репродуктивном возрасте со сниженным овариальным резервом / А. А. Железная, И. И. Мягких // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 39–45.
2. Мягких, И. И. Персонализированный подход в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ в анамнезе / И. И. Мягких // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 37–44.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Репродуктивное здоровье женщины является важной компонентой, определяющей демографическую ситуацию в государстве. Реалии настоящего ставят перед врачом задачу сохранения репродуктивной функции женщины к тому времени, когда она захочет реализовать себя в материнстве. Актуальной эта проблема остается из-за увеличения обращений в центры ВРТ женщин старше 35 лет, страдающих бесплодием [118].

Биологический возраст – один из наиболее важных факторов, определяющий возможность реализации фертильной функции у женщин [40; 98]. Неизбежное снижение с возрастом функции женских гонад и запаса ооцитов приводит к уменьшению показателя ЧНБ в ЭКО [116].

Значительное количество работ посвящено неблагоприятному влиянию возраста и сниженному овариальному резерву на частоту наступления беременности и деторождения у женщин в позднем репродуктивном возрасте в программах ЭКО и ПЭ. С возрастом происходит ухудшение качества ооцитов: снижается способность к оплодотворению, увеличивается количество скрытых генетических отклонений, которые не определяются визуально, но которые приводят к ухудшению качества эмбрионов и как следствие к снижению частоты наступления беременности, репродуктивным потерям и рождению детей с пороками развития [47; 155; 158; 159; 163; 174].

Этой проблемой обусловлен активный поиск и усовершенствование протоколов индукции овуляции для получения большего числа преовуляторных фолликулов, здоровых ооцитов и эмбрионов для повышения ЧНБ и деторождения.

Однако отсутствие единого подхода в диагностике и лечении бесплодия у данной категории пациенток приводит к тому, что частота наступления беременности и деторождения у женщин позднего фертильного возраста остается низкой.

Поэтому целью настоящего исследования стало повышение частоты наступления беременности и деторождения у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом путем разработки и внедрения научно-обоснованного комплекса диагностических и лечебных мероприятий.

Для достижения поставленной цели нами были определены следующие задачи:

1. Определить факторы риска и влияние уровня СТГ в крови на неудачный исход программ ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста (35–42 лет), имеющих в анамнезе от 1 до 3 попыток ЭКО, на основе ретроспективного клинико-статистического анализа медицинской документации.

2. Изучить особенности гормональных и ультразвуковых показателей, содержание макроэлементов (магния) и микроэлементов (цинка) в крови у женщин позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, сниженным овариальным резервом, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл в крови и длительностью бесплодия более 6 лет.

3. Оценить психоэмоциональное состояние женщин позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ.

4. Разработать, внедрить и оценить эффективность научно-обоснованного алгоритма диагностических и лечебных мероприятий при бесплодии у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом, неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл и сниженным уровнем цинка в плазме крови.

На I этапе с целью изучения факторов риска неудачного исхода программ ЭКО и ПЭ проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 600 амбулаторных карт женщин позднего репродуктивного возраста в возрасте 35–42 лет, имеющих в анамнезе до трех попыток ЭКО и ПЭ. Методом стратификации сформировано две группы: 145 женщин позднего репродуктивного возраста, у которых после проведения программы ЭКО и ПЭ беременность наступила, составили группу P1, а 455 женщин ретроспективного исследования, у которых

после проведения программы ЭКО и ПЭ беременность не наступила, составили группу P2 [21].

Сопоставительный анализ в группах с разным исходом программ ЭКО и ПЭ показал наличие целого ряда значимых отличий. Женщины группы P1, у которых беременность наступила, были в возрасте от 35 до 38 лет ($36,39 \pm 0,78$ лет) и они были значимо моложе женщин группы P2, у которых беременность не наступила, возраст которых был от 37 до 42 лет ($37,95 \pm 1,19$ лет), $p < 0,001$. Продолжительность бесплодия у женщин в группе P1 была от 1 до 6 лет, в группе P2 – от 6 лет до 21 года, при этом среднее значение данного показателя в группе P1 составило $4,79 \pm 1,11$ года и было значимо ниже, чем $6,19 \pm 2,10$ года в группе P2, $p < 0,001$ [45].

Овариальный резерв был снижен достоверно чаще у пациенток группы P2 (88,35 %) нежели в группе P1, $p < 0,001$. Снижение овариального резерва объективно выражалось в следующих ультразвуковых и гормональных показателях: АМГ $< 1,2$ нг/мл, ФСГ > 10 мМЕ/мл, КАФ < 7 [44].

При ретроспективном анализе была отмечена высокая частота оперативных вмешательств на внутренних половых органах у женщин сравниваемых групп, причем, значимо чаще были оперированы пациентки группы P2 – 328 (72,09 %), чем женщины группы P1 – 83 (57,24 %), $p < 0,01$ [60].

В частности, у пациенток группы P2, в отличие от P1, значимо чаще в анамнезе были оперативные вмешательства на яичниках (232 (50,99 %) и 47 (32,41 %) случаев соответственно, $p < 0,001$) [60]. Так, в анамнезе группы P2 относительно группы P1 отмечены в 4 и 3 раза чаще соответственно – двухсторонняя цистэктомия и резекция яичников ($p < 0,001$); в 2 раза чаще – овариодриллинг ($p < 0,01$); аналогичная тенденция имела место и в частоте односторонней цистэктомии и резекции яичников ($p < 0,05$).

В группе P2 достоверно чаще, чем в группе P1 имелись указания на дополнительные факторы, отражающие снижение овариального резерва, а именно: преждевременная менопауза у матери (в 3 раза чаще, $p < 0,01$); осложнение беременности и родов, от которых родилась пациентка (в 1,5 раза чаще, $p < 0,01$) и

гипопластический тип яичников по результатам послеоперационной гистологии (в 3,5 раза чаще, $p < 0,01$) [21].

При анализе соматического анамнеза выявлена высокая частота встречаемости ДСТ, которая имела место в сопутствующем диагнозе у подавляющего большинства женщин группы P2 (413 (90,77 %)), тогда как в группе P1 ДСТ отмечена лишь у 5 (3,45 %) женщин, $p < 0,001$. Выявлена обратная корреляционная связь между ДСТ и наступлением беременности: $\rho = -0,80$, $p < 0,001$.

Анализ протоколов ЭКО и ПЭ у пациенток показал, что после трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов в группе P1 было получено большее количество ооцитов, чем в группе P2: если от 1 до 3 ооцитов было получено соответственно у 39 (26,90 %) и 172 (37,80 %) пациенток ($p < 0,01$); то 4–8 ооцитов – соответственно у 106 (73,10 %) и 283 (62,20 %) женщин ($p < 0,01$) [60]. Толщина эндометрия при УЗИ в день введения триггера овуляции была достоверно больше в группе P1 по сравнению с группой P2 (соответственно $9,20 \pm 0,50$ мм против $8,10 \pm 0,60$ мм, $p < 0,05$).

В группе P1 перенос эмбрионов на 4–5-е сутки культивирования эмбрионов проводился в 1,5 раза чаще, чем в группе P2 (соответственно для 85 (58,62 %) и 176 (38,68 %) женщин, $p < 0,001$). При этом перенос эмбрионов на 3-и сутки после трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов чаще проводили в группе P2, чем в группе P1 (соответственно у 279 (61,32 %) и 60 (41,38 %) женщин, $p < 0,001$). Разница дней переносов в сравниваемых группах была связана с получением в группе P1 большего количества эмбрионов, а также лучшего их качества, чем в группе P2. Так, эмбрионы стадии 8А переносились у 52 (35,86 %) женщин группы P1 и 245 (53,85 %) – группы P2, стадии 8В – у 8 (5,52 %) и 34 (7,47 %) соответственно, морулы – у 32 (22,07 %) и 81 (17,80 %), бластоцисты – у 53 (36,55 %) и 95 (20,88 %) женщин, $p < 0,05$ [60].

Корреляционный анализ данных ретроспективного исследования выявил связи показателя СТГ с некоторыми объективными факторами, влияющими на исход и результативность программ ЭКО и ПЭ.

Во-первых, выявлены обратные связи средней силы между уровнем СТГ и возрастом женщины ($\rho = -0,47, p < 0,01$), частотой оперативных вмешательств на яичниках ($\rho = -0,49, p < 0,001$), а также концентрацией ФСГ ($\rho = -0,30, p < 0,01$).

Во-вторых, выявлены прямые корреляционные связи уровня СТГ с КАФ ($\rho = 0,42, p < 0,01$), уровнем АМГ ($\rho = 0,40, p < 0,01$) и, как результат, наступлением беременности ($\rho = 0,76, p < 0,001$).

При детальном анализе показателя СТГ было установлено почти трехкратное расхождение в его значениях у женщин группы с положительными и неудачными исходами предыдущих программ ЭКО и ПЭ (соответственно $1,48 \pm 1,10$ и $5,61 \pm 1,15$ нг/мл, $p < 0,001$).

Оценка частоты встречаемости минимальных интервалов значений данного показателя у всех пациенток ретроспективного исследования показала, что в 395 случаях СТГ был ниже 1,71 нг/мл, у остальных 205 значение СТГ было выше 1,71 нг/мл. При этом из 395 женщин с СТГ $< 1,71$ нг/мл со 2-го по 5-й день менструального цикла 15 женщин были из группы P1, однако у 12 из них была замершая беременность и у 3 произошел поздний самопроизвольный аборт. Абсолютное большинство пациенток с СТГ $< 1,71$ нг/мл были из группы P2 (380 (83,52 %) из 455).

Итак, уровень СТГ $> 1,71$ нг/мл в крови со 2-го по 5-й день менструального цикла у женщин позднего репродуктивного возраста можно рассматривать как возможный маркер вероятности наступления беременности в программах ЭКО и ПЭ у данной категории пациенток.

В результате корреляционного анализа лабораторных и ультразвуковых показателей выявлена обратная взаимосвязь возраста женщины с уровнем АМГ ($\rho = -0,39, p < 0,01$), СТГ ($\rho = -0,47, p < 0,01$), КАФ ($\rho = -0,30, p < 0,01$), и прямая взаимосвязь – с уровнем ФСГ ($\rho = 0,37, p < 0,01$). Кроме того, между фактом оперативного вмешательства на яичниках и отдельными показателями овариального резерва (АМГ, КАФ) и СТГ была выявлена обратная взаимосвязь (соответственно: $\rho = -0,70, \rho = -0,49, \rho = -0,49, p < 0,001$).

С другой стороны, гипопластический тип структуры яичников по данным послеоперационной гистологии имел обратную взаимосвязь с КАФ (при УЗИ со 2-го по 5-й день менструального цикла) ($\rho = -0,32$, $p < 0,001$). Наличие корреляционной взаимосвязи между гипопластическим типом яичниковой ткани у пациентки и преэклампсией во время беременности у ее матери ($\rho = 0,72$, $p < 0,001$) и преждевременными родами, от которых родилась пациентка ($\rho = 0,38$, $p < 0,001$), а также преждевременной менопаузой (до 40 лет) у матери ($\rho = 0,29$, $p < 0,001$) указывало на данные показатели как предикторы снижения овариального резерва у пациентки [21].

Таким образом, были установлены факторы риска неудачного исхода программ ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста: возраст женщины 37 лет и старше; длительность бесплодия более 6 лет; большое количество оперативных вмешательств на внутренних половых органах (72,09 %) в анамнезе, особенно на яичниках (50,99 %); гипопластический тип яичников по данным послеоперационной гистологии (54,07 %); снижение овариального резерва по данным ультразвуковых и гормональных показателей (АМГ $< 1,2$ нг/мл, ФСГ > 10 мМЕ/мл, КАФ < 7); СТГ $< 1,71$ нг/мл; ДСТ (90,77 %) [44; 45].

На II этапе исследования было проведено проспективное клинико-лабораторное обследование 116 женщин позднего репродуктивного возраста 37–42 лет с длительностью бесплодия больше 6 лет. Эти женщины имели гормональные и ультразвуковые показатели сниженного овариального резерва (АМГ $< 1,2$ нг/мл, ФСГ > 10 мМЕ/мл, КАФ < 7); СТГ $< 1,71$ нг/мл; равнозначное количество методов ВРТ в анамнезе (ИСМ, от 1 до 3 попыток ЭКО, криоперенос эмбрионов) [44].

Женщины были рандомно распределены в две группы: 59 пациенток группы I получали базовую программу ЭКО по короткому протоколу и дополнительную терапию; 57 пациенток группы II получали только базовую программу ЭКО по короткому протоколу [44].

На I этапе были подтверждены литературные данные о высокой частоте ДСТ в популяции – она была выявлена у абсолютного большинства женщин (90,77 %) с неудачными попытками ЭКО и ПЭ. Этот момент очень важен, поскольку нарушение формирования соединительной ткани при ДСТ генетически обусловлено и связано с изменением генов или ферментов, снижением содержания макроэлементов (магний) и микроэлементов (цинк), крайне необходимых для синтеза и распада коллагена и эластина соединительной ткани. Поэтому на II этапе исследования пациенткам позднего репродуктивного возраста с длительным бесплодием в программу обследования включали определение концентрации в сыворотке крови магния и цинка. Итак, если показатель магния был в пределах референсных значений (I группа – $0,95 \pm 0,21$ ммоль/л, II группа – $0,82 \pm 0,10$ ммоль/л при норме 0,75–1,25 ммоль/л, $p > 0,05$), то уровень цинка в крови пациенток сравниваемых групп был снижен (I группа – $9,05 \pm 1,36$ мкмоль/л, II группа – $9,19 \pm 1,48$ мкмоль/л при норме 10,70–18,50 мкмоль/л, $p < 0,05$).

Изучение психологического состояния женщин в возрасте 37 лет и старше со сниженным запасом ооцитов и нереализованной репродуктивной функцией в предыдущих программах ЭКО и ПЭ позволило выявить некоторые особенности этого статуса. Все обследуемые женщины входили в группу риска по развитию депрессии, при этом 81,90 % имели легкую депрессию, а 87,93 % пациенток – средний уровень тревожности. В связи с данным обстоятельством все пациентки перед вступлением в протокол стимуляции овуляции программ ЭКО и ПЭ были консультированы психологом.

Таким образом, с учетом выявленных факторов риска, лечебно-диагностические мероприятия при бесплодии у женщин в возрасте 37 лет и старше должны быть ориентированы не только на улучшение показателей раннего эмбриогенеза, но также и на коррекцию гормональных показателей, а также нормализацию содержания макро- и микроэлементов.

На II этапе на основании полученных результатов был разработан лечебно-диагностический комплекс, который включал последовательную и полную

реализацию следующих мероприятий. Так, обязательное полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование супружеской пары предполагало, помимо рутинных обследований, во-первых, изучение показателей макро- и микроэлементов; во-вторых – сбор анамнеза матерей пациенток (возраст менопаузы, срок родов и особенности течения беременности, от которой рождена пациентка), а также регистрацию для пациентки массы тела при ее рождении. Прегравидарная подготовка включала прием витаминно-минеральных комплексов, а также препаратов цинка и гидролизата плаценты. Стимуляция овуляции по «короткому» протоколу в программе ЭКО и ПЭ проводилась с дополнительным назначением препаратов цинка и СТГ пациенткам основной группы [23]. В рамках программы ЭКО и ПЭ пациенткам проводилась трансвагинальная пункция преовуляторных фолликулов под внутривенной анестезией; сдача спермы и инсеминация ооцитов *in-vitro*; культивирование эмбрионов; перенос эмбрионов; ведение лютеиновой фазы индуцированного цикла; беременность диагностировали путем исследования крови на ХГЧ.

Следует отметить, что прием препаратов СТГ и гидролизата плаценты не оказал значимого влияния на показатели овариального резерва у пациенток основной группы, о чем свидетельствовало отсутствие достоверного изменения уровня АМГ и ФСГ. Так, если перед вступлением в протокол ЭКО показатели АМГ и ФСГ в группе I составили соответственно $0,94 \pm 0,19$ нг/мл и $11,72 \pm 2,33$ мМЕ/мл, то на 2–5-й день менструального цикла до начала приема гонадотропинов после терапии их динамика была незначительна – $0,98 \pm 0,17$ нг/мл и $11,24 \pm 1,45$ мМЕ/мл ($p > 0,05$).

В то же время примечательно, что показатель СТГ в крови, будучи маркером вероятности наступления беременности у женщин старше 35 лет в программах ЭКО и ПЭ, менялся. На этапе обследования со 2-го по 5-й день менструального цикла концентрация СТГ в крови составила $1,13 \pm 0,48$ и $0,99 \pm 0,40$ нг/мл у пациенток группы I и группы II соответственно ($p > 0,05$). Однако после начала терапии препаратами цинка, гидролизата плаценты и СТГ были выявлены статистически значимые изменения уровня СТГ в крови у пациенток группы I в

сравнении с группой II в раннюю фолликулярную фазу до начала цикла стимуляции (соответственно $2,55 \pm 0,76$ нг/мл против $1,19 \pm 0,32$ нг/мл, $p < 0,001$) и в день пункции преовуляторных фолликулов (соответственно $2,73 \pm 0,63$ нг/мл против $1,30 \pm 0,32$ нг/мл, $p < 0,001$).

Очевидно, прием вышеперечисленных препаратов способствовал достоверному увеличению уровня СТГ в крови, что в последующем благоприятствовало лучшему ответу в цикле стимуляции овуляции. Об этом свидетельствовало достоверное снижение в I группе стартовой и суммарной дозы гонадотропинов для стимуляции овуляции (соответственно $252,97 \pm 45,98$ МЕ и $2186,02 \pm 177,83$ МЕ) по сравнению с аналогичными показателями в группе II (соответственно $277,63 \pm 34,62$ МЕ и $2286,84 \pm 153,39$ МЕ), $p < 0,01$ [23].

Кроме того, применение дополнительной терапии в I группе способствовало достоверному увеличению по сравнению с группой II количества преовуляторных фолликулов ($5,88 \pm 1,59$ против $4,86 \pm 1,97$, $p < 0,01$) и ооцитов ($4,69 \pm 1,36$ против $3,67 \pm 1,77$, $p < 0,01$). Большую толщину эндометрия в день введения ХГЧ перед пункцией фолликулов при УЗИ на 10,83 % значимо чаще имели пациентки группы I ($9,11 \pm 0,30$ мм) по сравнению с группой II ($8,22 \pm 0,40$ мм), $p < 0,05$. Тот факт, что перенос blastocyst был осуществлен лишь у 11 (19,30 %) пациенток группы II и у 33 (55,93 %) пациенток группы I ($p < 0,001$), свидетельствовал об улучшении качества переносимых эмбрионов у пациенток группы I. Прием препаратов цинка, гидролизата плаценты и СТГ оказал влияние на основные показатели раннего эмбриогенеза, поскольку было получено достоверно больше ооцитов и эмбрионов хорошего качества для переноса в полость матки. Эмбриотрансфер на стадии blastocyst проводился в группе I в 2 раза чаще, чем в группе II ($p < 0,001$), что можно объяснить, во-первых, достоверно меньшим числом эмбрионов, полученных в группе II ($2,61 \pm 1,00$), по сравнению с группой I ($3,37 \pm 0,89$), $p < 0,001$, а во-вторых, достоверно большим количеством эмбрионов хорошего качества в группе I [44].

Перенос эмбрионов на 5-е сутки культивирования достоверно чаще производился в группе I, чем в группе II – 43 (72,88 %) против 19 (32,20 %)

женщин соответственно, $p < 0,001$. Это обусловлено достоверно большим количеством полученных ооцитов, эмбрионов, в частности, бластоцист на момент переноса – у 33 (55,93 %) женщин группы I, что в 2,9 раза больше, чем в группе II – 11 (19,30 %) женщин, $p < 0,001$. Количество полученных морул в день переноса эмбрионов достоверно не отличалось в двух группах, $p > 0,05$ [23; 44].

Однако, несмотря на всю проводимую терапию, ответ на стимуляцию овуляции гонадотропинами можно считать «бедным» у женщин позднего репродуктивного возраста, поскольку и возраст женщины, и анамнез остаются основными факторами, влияющими на овариальный резерв и на ответ в цикле стимуляции овуляции программ ЭКО и ПЭ.

У женщин, получавших препараты цинка, гидролизата плаценты и СТГ, прослеживалась тенденция к достоверно значимому увеличению в 1,9 раза частоты наступления беременности, по сравнению с женщинами, не получавшими дополнительную терапию (соответственно 20 (33,90 %) против 10 (17,54 %) случаев, $p < 0,05$).

Оценка дальнейшего течения беременности показала, что пациентки группы II, которые не получали дополнительную терапию, чаще имели репродуктивные потери в цикле ЭКО и ПЭ. После ЭКО и ПЭ замершая беременность до 7–8 недель диагностирована у 3 из 10 беременных женщин группы II (30,00 %) и у 1 из 20 беременных пациенток группы I (5,00 %), $p < 0,05$ [23; 44].

При сравнительной характеристике осложнений течения беременности в сравниваемых группах, отмечено, что в первом триместре чаще угроза аборта зафиксирована у пациенток группы II, чем в группе I: 9 (90,00 %) против 7 (35,00 %), $p < 0,05$. Ультразвуковые признаки отслойки хориона у женщин группы II обнаруживали в пять раз чаще, чем в группе I: 5 (50,00 %) против 2 (10,00 %), $p < 0,05$.

Во втором триместре негативные тенденции также были более выражены у беременных в группе II. Так, угроза позднего аборта была достоверно чаще выявлена в группе II, чем в группе I – соответственно 7 (70,00 %) против 5 (25,00 %), при $p < 0,05$. Угрозу преждевременных родов в группе I наблюдали в

четыре раза реже, чем в группе II, соответственно, у 3 из 20 беременных (15,00 %) против 6 из 10 беременных (60,00 %), $p < 0,05$. Истмико-цервикальная недостаточность была выявлена у 2 (10,00 %) беременных группы I и у 3 (30,00 %) беременных пациенток группы II, $p < 0,05$.

В третьем триместре беременности угрозу преждевременных родов имели 5 (25,00 %) пациенток группы I и 4 (40,00 %) пациентки группы II, $p > 0,05$. Анемию определяли едва ли не у каждой второй беременной – у 8 (40,00 %) женщин группы I и у 5 (50,00 %) женщин группы II, $p > 0,05$. Однако умеренную преэклампсию имели 8 (40,00 %) беременных группы I и 7 (70,00 %) беременных группы II, $p < 0,05$.

В подавляющем большинстве случаев наступившая беременность у женщин в возрасте 37 лет и старше группы I, принимавших препараты цинка, гидролизата плаценты и СТГ, завершилась срочными родами живым плодом (15 (75,00 %)), тогда как у женщин группы II – в 1,5 раза реже (5 (50,00 %)), $p < 0,05$ [23].

Также имели место преждевременные роды живым плодом с 32-й по 36-ю неделю беременности: в группе I у 4 (20,00 %) женщин, в группе II – у 2 (20,00 %), $p > 0,05$ [44].

Таким образом, сравнительный анализ исходов лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ у женщин в позднем репродуктивном возрасте отмечено, что при разработанной схеме лечебно-диагностических мероприятий, в отличие от группы пациенток, которых вели согласно базовой программе ЭКО по короткому протоколу, во-первых, стартовая и суммарная доза гонадотропинов для стимуляции овуляции была достоверно ниже (на 9,11 % и 9,56 % соответственно, $p < 0,01$); во-вторых, получено на 20,99 % больше преовуляторных фолликулов ($p < 0,01$), на 27,79 % – ооцитов ($p < 0,05$) и в 2,9 раза больше ($p < 0,001$) бластоцист; в-третьих, перенос эмбрионов проводили на стадии бластоцисты на 4–5-е сутки в 2,2 раза чаще ($p < 0,001$). Включение дополнительной терапии в короткий протокол программы ЭКО позволило увеличить ЧНБ в 2 раза, а частоту срочных родов – в 3 раза ($p < 0,05$) [60].

Выводы

В диссертационной работе представлен новый подход к решению актуальной задачи акушерства и гинекологии – повышение частоты наступления беременности у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным запасом ооцитов и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ в анамнезе. На основании изучения основных аспектов патогенеза неудачных исходов предыдущих программ ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста разработан и внедрен научно-обоснованный комплекс диагностических и лечебных мероприятий при бесплодии с целью повышения частоты наступления беременности и деторождения.

1. Выявлено, что у женщин основными факторами риска неудачного исхода программ ЭКО и ПЭ являются возраст старше 37 лет, длительность бесплодия более 6 лет, сниженный овариальный резерв, дисплазия соединительной ткани, СТГ $< 1,71$ нг/мл в плазме крови со 2-го по 5-й день менструального цикла. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем СТГ и наступлением беременности ($\rho = 0,76$ при $p < 0,0001$).

2. Установлено, что у женщин позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, сниженным овариальным резервом, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл в крови и длительностью бесплодия более 6 лет, показатели лютеинизирующего гормона, пролактина и эстрадиола находятся в пределах референсных значений ($p > 0,05$), а уровни антимюллерова гормона, фолликулостимулирующего гормона и количество антральных фолликулов (по данным УЗИ) соответствуют снижению овариального резерву (100 %, $p < 0,05$). Выявлена корреляция количества антральных фолликулов (по данным УЗИ) с показателем антимюллерова гормона в крови ($\rho = 0,74$, $p < 0,0001$) и уровнем фолликулостимулирующего гормона в крови ($\rho = -0,63$, $p < 0,0001$); характерно снижение уровня цинка в плазме крови на 60 % ($p < 0,05$), уровень магния в крови находится в пределах референсных значений ($p > 0,05$).

3. Установлено, что у женщин позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, сниженным овариальным резервом, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл в крови и длительностью бесплодия более 6 лет наблюдается тревожность (умеренная – у 81,90% женщин, выраженная – у 18,10%) и депрессия (легкая – у 87,93% пациенток, тяжелая – у 12,07%), которые требуют психологической коррекции и поддержки у психолога перед вступлением и в период стимуляции овуляции ЭКО и ПЭ.

4. Доказано, что разработанная схема диагностических и лечебных мероприятий при бесплодии у женщин позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) с неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, сниженным овариальным резервом, уровнем СТГ $< 1,71$ нг/мл в крови и длительностью бесплодия более 6 лет способствует снижению стартовой и суммарной дозы гонадотропинов для стимуляции овуляции (на 9,11 % и 9,56 % соответственно, $p < 0,01$), рекрутизации большего количества преовуляторных фолликулов (на 20,99 %, $p < 0,01$), получению большего количества ооцитов (на 27,79 %, $p < 0,05$) и blastocyst (в 2,9 раза, $p < 0,001$), что позволяет переносить эмбрионы в 2,2 раза чаще на стадии blastocyst ($p < 0,001$); включение дополнительной терапии (препаратов цинка, гидролизата плаценты и СТГ) в короткий протокол программы ЭКО позволяет вдвое увеличить частоту наступления беременности и в 3 раза – срочных родов ($p < 0,05$).

Практические рекомендации

1. При наличии тревоги и депрессии у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием, сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО в анамнезе рекомендован индивидуальный план психотерапевтической работы в сочетании с репродуктивной психотерапией в индивидуальной и групповой формах с использованием проективных, телесных, медитативных и арт-терапевтических упражнений.

2. При снижении уровня цинка в плазме крови у женщин на этапе обследования перед ЭКО, за 3 месяца до предполагаемой стимуляции овуляции ЭКО и ПЭ рекомендованы препараты цинка и коррекция питания с увеличением потребления мяса, рыбы и морепродуктов.

3. Женщинам позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ в анамнезе рекомендовано назначение препарата, обеспечивающего «homing-effect» (эффект наведения) аминокислот, микроэлементов, жирных кислот, моносахаридов в органы и ткани (например, гидролизат плаценты) в менструальном цикле, предшествующем стимуляции овуляции.

4. Всем женщинам с бесплодием, которые готовятся к ЭКО, рекомендовано определение уровня СТГ в крови. При показателе $СТГ < 1,71$ нг/мл рекомендовано назначение препаратов СТГ в цикле стимуляции овуляции в программе ЭКО.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Реализация фертильной функции у женщин старше 37 лет со сниженным запасом ооцитов и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ остается актуальной проблемой, поскольку является причиной усугубления нарушений репродуктивного и психического здоровья.

Изучение факторов неудачного исхода программ ЭКО и ПЭ, причин снижения овариального резерва и маркеров вероятности наступления беременности у женщин позднего фертильного возраста является актуальным, так как может способствовать более глубокому пониманию патогенетически обоснованных подходов к лечению бесплодия у данной категории пациенток.

Изучение целесообразности и эффективности лечения бесплодия с помощью дополнительного назначения к протоколу стимуляции овуляции препаратов цинка, гидролизата плаценты человека и СТГ не проводилось ранее, и дальнейшие научные исследования в данном направлении могут быть весьма

перспективными, поскольку направлены на реализацию репродуктивной функции у женщин старше 37 лет, а в отдаленной перспективе – улучшение демографических показателей. Таким образом, дальнейшие исследования в данном направлении являются перспективными.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ант-ГнРГ	– антагонист гонадотропин-рилизинг гормона
Анти-ТПО	– антитела к тиреопероксидазе
АМГ	– антимюллеров гормон
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВМК	– внутриматочные контрацептивы
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДНР	– Донецкая Народная Республика
ДРЦОМД	– Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства
ДСТ	– дисплазия соединительной ткани
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИКСИ	– интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит
ИМТ	– индекс массы тела
ИФР	– инсулиноподобный фактор роста
КАФ	– количество антральных фолликулов
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МЕ	– международная единица
МППК	– маточно-плацентарно-плодовый кровоток
МЦ	– менструальный цикл
ОМТ	– органы малого таза
ПМС	– предменструальный синдром
ПНЯ	– преждевременная недостаточность яичников
ПРЛ	– пролактин
ПЭ	– перенос эмбрионов
РАРЧ	– Российская ассоциация репродукции человека
СЗРП	– синдром задержки роста плода

СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
ССС	– сердечно-сосудистая система
СТГ	– соматотропный гормон
T3	– трийодтиронин
T4	– тироксин
ТВП	– трансвагинальная пункция
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЧНБ	– частота наступления беременности
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
CES-D	– шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований
E ₂	– эстрадиол
ORT	– Ovarian Reserve Tests
POSEIDON	– Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividizeD Oocyte Number
SWAN	– Study of Women Across the Nation
VEGF	– сосудисто-эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абляева, Э. Ш. Индукция суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста. Влияние экзогенного лютеинизирующего гормона на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий / Э. Ш. Абляева // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2015. – № 14. – С. 821.
2. Аль Мукайед, С. Динамика женского бесплодия за период 2015–2019 гг. / С. Аль Мукайед, О. Ищенко // Norwegian journal of Development of the International Science. – 2020. – № 51–52. – С. 24–25.
3. Аникин, В. О. Эмоциональное состояние женщин, использующих вспомогательные репродуктивные технологии: обзор современных зарубежных исследований / В. О. Аникина, М. Е. Блох, С. С. Савеньшева // Мир науки. Педагогика и психология. – 2020. – Т. 8, № 6. – С. 54.
4. Аполихина, И. А. Применение плацентарной терапии в коррекции функциональных нарушений женского здоровья: исследования и клиническая практика / И. А. Аполихина, А. С. Саидова, И. И. Баранов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 203–210.
5. Арсентьев, В. Г. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Г. Арсентьев. – Санкт-Петербург, 2012. – 35 с.
6. Атавова, Н. М. Прегравидарная подготовка и тактика родоразрешения первобеременных в позднем репродуктивном возрасте : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. М. Атавова ; МГМСУ. – Москва, 2016. – 25 с.
7. Бахтияров, К. Р. Сохранение овариального резерва у больных с эндометриозом / К. Р. Бахтияров, Т. А. Семерюк, А. А. Чурганова // Журнал здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 9–14.

8. Бесплодие у женщин / М. А. Паламаренко [и др.] // Аллея науки. – 2021. – Т. 1, № 5 (56). – С. 73–76
9. Боярский, К. Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения разных препаратов фолликулостимулирующего гормона для стимуляции овуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения с препаратами антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона / К. Ю. Боярский // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 128–136. – [Режим доступа] : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.11.128-136>.
10. Влияние соматотропного гормона (гормона роста) инсулиноподобного фактора роста 1-го типа на регуляцию женской репродуктивной системы / С. Ю. Воротникова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 45–51.
11. Возможности гидролизата плаценты человека в комплексном лечении симптомов генитоуринарного синдрома в постменопаузе / М. Р. Оразов [и др.] // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 27–30.
12. Войташевский, К. В. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения : информационное письмо / К. В. Войташевский ; под ред. В. Е. Радзинского. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 28 с.
13. Володина, В. В. Психотерапевтическое сопровождение женщин на этапах подготовки и проведения ЭКО : метод. рекомендации для врачей психотерапевтов, акушеров-гинекологов, медицинских психологов / В. В. Володина, Н. Б. Иванова. – БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1». – 2017. – [Режим доступа] : <https://ru.readkong.com/page/psihoterapevticheskoe-soprovozhdenie-zhenxhin-na-etapah-5096837?p=2>.
14. Волоцкая, Н. И. Состояние овариального резерва у пациенток после хирургического лечения эндометриоза яичников / Н. И. Волоцкая, З. С. Румянцева // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. 7, № S1. – С. 104–105.

15. Воробьева, Е. В. Оценка состояния репродуктивной системы в оптимизации принципов лечения эндокринных форм бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Воробьева. – Москва, 2012. – 25 с.
16. Воротникова, С. Ю. Киспептин в регуляции гонадотропной функции у пациенток с аденомами гипофиза : специальность 3.1.19 «Эндокринология», 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : дис. ... канд. мед. наук / С. Ю. Воротникова. – Москва, 2022. – 138 с.
17. Гарданова, Ж. Р. Эмоциональные особенности реагирования у мужчин в бесплодном браке / Ж. Р. Гарданова, Н. И. Петров, Д. Ф. Хритинин // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 5. – С. 339–345.
18. Гинекология. Национальное руководство. – 2-е изд. перераб. и доп. / под ред. Г. М. Савельевой [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1008 с.
19. Дисплазии соединительной ткани : клинические рекомендации / Российское научное медицинское общество терапевтов. – 2017. – 181 с.
20. Долгова, Е. М. Результаты анкетирования пациенток с заболеваниями репродуктивной системы, страдающих от депрессии / Е. М. Долгова, Д. А. Тяпкина // Вызовы современности и стратегии развития общества в условиях новой реальности. Сборник материалов II Международной научно-практической конференции. – Махачкала, 2021. – С. 272–282.
21. Железная, А. А. Дополнительные данные анамнеза, как факторы, влияющие на наступление беременности у женщин позднего репродуктивного возраста в программах экстракорпорального оплодотворения / А. А. Железная, И. И. Мягких // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 12–15.
22. Железная, А. А. Особенности соматического анамнеза женщин позднего репродуктивного возраста, страдающих бесплодием / А. А. Железная, И. И. Мягких // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 63–68.

23. Железная, А. А. Преодоление бесплодия у женщин в позднем репродуктивном возрасте со сниженным овариальным резервом / А. А. Железная, И. И. Мягких // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 39–45.

24. Железная, А. А. Соматотропный гормон, как маркер вероятности наступления беременности в программах ЭКО у женщин позднего репродуктивного возраста / А. А. Железная, И. И. Мягких // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 95–99.

25. Женское бесплодие : клинические рекомендации 2021–2022–2023 : утверждены Минздравом РФ. – 2021. – 50 с. – [Режим доступа] : <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-ZHenskoe-besplodie.pdf>.

26. Женское бесплодие: традиционные методы лечения и экстракорпоральное оплодотворение у пациенток с эндокринными нарушениями / Е. Б. Рудакова [и др.] // Лечащий врач. – 2020. – № 3. – С. 37–42.

27. Жуковская, С. В. Синдром гиперстимуляции яичников средней степени тяжести у пациентки с истощением овариального резерва: клинический случай / С. В. Жуковская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 361–368.

28. Зенкина, В. Г. Морфологические особенности яичников плодов и новорожденных / В. Г. Зенкина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–3. – С. 504–508. – [Режим доступа] : <http://www.fundamental-research.ru/article/view?id=34472>.

29. Золото, Е. В. Становление репродуктивной функции у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика, лечение) : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. В. Золото ; ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Донецк, 2020. – 38 с.

30. К вопросу о применении аллогенной плацентарной терапии постовариоэктомических проявлений у больных, отягощенных гинекологическим

раком, после противоопухолевого лечения / Л. В. Покуль [и др.] // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 30–37.

31. Кавтеладзе, Е. В. Морфофункциональное состояние яичников при эндометриозе до и после органосохраняющих операций : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Кавтеладзе ; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. – Москва, 2014. – 26 с.

32. Казанцев, А. А. Психологическое содержание бесплодия в контексте вспомогательных репродуктивных технологий / А. А. Казанцев, О. Ю. Зотова // Студенческий вестник. – 2020. – №2–1 (100). – С. 55–58.

33. Карголь, В. Н. Эмоциональные и поведенческие компоненты в структуре стресса infertility у женщин с бесплодием / В. Н. Карголь, М. В. Земляных // Педиатр. – 2021. – Т. 12, № 3. – С. 85–91.

34. Коваленко, И. И. Опыт применения гидролизата плаценты у женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе / И. И. Коваленко, А. В. Аталян // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 20–25.

35. Кузьмина, Н. С. Опыт интраоперационного использования гемостатических матриц для сохранения овариального резерва у больных с эндометриозами / Н. С. Кузьмина, В. Ф. Беженарь, А. С. Калугина // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 54–62.

36. Ластков, Д. О. Женское бесплодие в современных условиях Донбасса / Д. О. Ластков, М. И. Ежелева // Охрана материнства и детства. – 2020. – № 2 (36). – С. 120–121.

37. Мартынов, А. И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / А. И. Мартынов, Г. И. Нечаева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 137–209.

38. Марченко, Л. А. Клинико-лабораторная оценка овариального резерва с позиции репродуктолога / Л. А. Марченко, Р. И. Машаева // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 8. – С. 20–26.

39. Метаболическая терапия постгистерэктомического синдрома у женщин в перименопаузе / М. Р. Оразов [и др.] // *Фарматека*. – 2017. – № 12. – С. 40–45.

40. Мишиева, Н. Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. Г. Мишиева ; ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Росмедтехнологий». – Москва, 2008. – 46 с.

41. Молекулярные механизмы замедления старения кожи под действием гидролизата плаценты человека / И. М. Кветной [и др.] // *Молекулярная медицина*. – 2019. – № 17 (2). – С. 50–55. [Режим доступа] : <https://doi.org/10.29296/24999490-2019-02-07>.

42. Мэлсмон (Melsmon): инструкция по применению. – [Режим доступа] : https://www.vidal.ru/drugs/melsmon_30312.

43. Мягких, И. И. Особенности гинекологического анамнеза женщин позднего репродуктивного возраста, приводящие к снижению овариального резерва / И. И. Мягких // *Фундаментальные основы науки. Сборник научных трудов по материалам XXXV Международной научно-практической конференции (г.-к. Анапа, 18 сентября, 2021 г.)*. – Анапа: Изд-во «НИЦ ЭСП» в ЮФО, 2021. – С. 47–54.

44. Мягких, И. И. Персонифицированный подход в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ в анамнезе / И. И. Мягких // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 37–44.

45. Мягких, И. И. Причины снижения овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста с позиции гинекологического анамнеза / И. И. Мягких // *Научная парадигма – 2021. Сборник научных трудов по материалам XXIX Международной научно-практической конференции (г.-к. Анапа, 03 декабря 2021 г.)*. – Анапа: Изд-во «НИЦ ЭСП» в ЮФО, 2021. – С. 290–296.

46. Назаренко, Т. А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы / Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 211 с.
47. Назаренко, Т. А. Стимуляция функции яичников / Т. А. Назаренко. – 6-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 304 с.
48. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) / Российское научное медицинское общество терапевтов. – Терапия. – 2019. – № 7. – С. 9–42.
49. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению / Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 400 с.
50. Нечаева, Г. И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1, 2. – С. 137–209.
51. Никифорова, Н. В. Исходы беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: клинико-лабораторные и диагностические аспекты : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Никифорова. – Иваново, 2018. – 148 с.
52. Нордитропин НордиЛет (Norditropin NordiLet): инструкция по применению. – [Режим доступа] : https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28546.htm.
53. Нормальная беременность : клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. – [Режим доступа] : <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf>.
54. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных / О. А. Лиманова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 5–15.

55. Определение референтных интервалов антимюллера гормона, специфичных для российской популяции / И. И. Гузов [и др.] // Лабораторная служба. – 2019. – № 8 (2). – С. 25–35. – [Режим доступа]: <https://doi.org/10.17116/labs2019802125>.

56. Опыт использования гидролизата плаценты человека в лечении лютеиновой фазы менструального цикла / М. Р. Оразов [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2016. – Т. 6 (52). – С. 29–36.

57. Опыт применения аллогенного пептидного препарата Мэлсмон при подготовке к программам вспомогательной репродукции / Е. С. Силантьева [и др.] // Женская консультация. – 2016. – № 4. – С. 12.

58. Оразов, М. Р. Опыт использования таргетной плацентарной терапии для коррекции менопаузальных симптомов / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина // Хирургическая практика. – 2016. – № 4. – С. 45–53.

59. Османов, Э. М. Медико-биологическое и социальное значение женского бесплодия / Э. М. Османов, А. Ю. Прокопов // Медицина и физическая культура: наука и практика. – 2020. – Т. 2, № 1 (5). – С. 29–38.

60. Особенности гинекологического анамнеза, влияющие на снижение овариального резерва и результат лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин позднего репродуктивного возраста / В. К. Чайка [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 5–11.

61. Оценка основных статистических показателей репродуктивного здоровья / Е. А. Дубровина [и др.] // Наука на современном этапе: вопросы, достижения, инновации : материалы XIII Международной научно-практической конференции. – Томск, 2020. – С. 47–53.

62. Парамонова, Н. Б. Морфология и патогенез нарушения овариального резерва при эндометриозе и методы его сохранения / Н. Б. Парамонова, Т. А. Семерюк // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 140–147.

63. Паскарь, С. С. Персонализированный подход в лечении бесплодия на основе прогностической модели исходов ЭКО/ИКСИ : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. С. Паскарь. – Санкт-Петербург, 2021. – 23 с.

64. Пат. RU 271015 C1, А 61 К 35/50, А 61 Р 15/12. Способ лечения генитоуринарного синдрома у женщин в менопаузе с помощью плацентарной терапии / Аполихина И. А. : заявитель и патентообладатель. Заявка № 2019109144 от 29.03.2019. Опубл. : 24.12.2019. – 3 с.

65. Попова, К. А. Роль экзогенных и эндогенных факторов в формировании преждевременной недостаточности яичников в структуре бесплодия у женщин / К. А. Попова, А. А. Леонтьев // Синергия Наук. – 2020. – № 53. – С. 832–839.

66. Причины снижения овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников / К. А. Бугеренко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 25–30.

67. Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні : Міністерство охорони здоров'я України, 2013 – № 787 (із змінами). – [Режим доступу] : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.

68. Про затвердження Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти : Міністерства охорони здоров'я України, 2004 – № 579 (із змінами). – [Режим доступу] : http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/RE10504.html.

69. Психологические факторы и маркеры развития угрозы прерывания беременности у женщин, беременность которых наступила после ЭКО. А. Л. Ульянич [и др.] // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. – 2020. – № 3 (181). – С. 541–546.

70. Радзинский, В. Е. Бесплодный брак. Версии и контраверсии / В. Е. Радзинский. – М. : ГОЭТАР-Медиа, – 2020. – 432. с.

71. Регистр ВРТ. Отчет за 2020 год / Российская Ассоциация Репродукции Человека. – [Режим доступу] : https://rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf.

72. Роль соматотропного гормона в регуляции женской репродуктивной системы. Применение препаратов соматотропного гормона для женщин в программах ЭКО и ПЭ (обзор литературы) / А. А. Железная [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 122–126.

73. Роль тревожных расстройств и депрессии в лечении женского бесплодия / И. С. Трошин [и др.] // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. Сборник статей XLI Международной научно-практической конференции. Пенза, – 2021. – С. 301–306.

74. Савельева, Е. М. Оптимизация тактики ведения лютеиновой фазы в программе экстракорпорального оплодотворения с использованием агониста гонадотропин-рилизинг гормона : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. М. Савельева ; НЦАГиП им. В. И. Кулакова МЗ РФ. – Москва, 2016. – 26 с.

75. Связь овариального резерва с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в репродуктивном периоде / О. Р. Григорян // Терапевтический архив. – 2019. – № 10. – С. 14–18.

76. Социально-медицинские аспекты репродуктивного статуса женщин / Ю. В. Мякишева [и др.] // OlymPlus. Гуманитарная версия. – 2021. – № 2 (13). – С. 107–112.

77. Сравнение эффективности различных протоколов овариальной стимуляции у пациенток со сниженным овариальным резервом / Н. М. Подзолкова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 91–98.

78. Сравнительный анализ овариального резерва у женщин с ожирением в репродуктивном периоде / О. Р. Григорян // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 30–34.

79. Стеняева, Н. Н. Тревожно-депрессивные расстройства у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Н. Н. Стеняева, Д. Ф. Хритинин // Медицинский оппонент. – 2021. – № 3 (15). – С. 49–52.

80. Ткаченко, Л. В. Ожирение и репродуктивная функция: современное состояние проблемы / Л. В. Ткаченко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 106–113.

81. Глиашинова, И. А. Психологические аспекты в проблемах бесплодия среди населения различных стран / И. А. Глиашинова, Э. Н. Мингазова // Менеджер здравоохранения. – 2021. – № 8. – С. 61–69.

82. Тревожные расстройства у женщин старшего репродуктивного возраста в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ) / Ж. Р. Гарданова [и др.] // Наука, техника и образование. – 2017. – № 11 (41). – С. 64–69.

83. Трисветова, Е. Л. Гомеостаз магния и старение / Е. Л. Трисветова // Медицинские новости. – 2018. – № 2. – С. 45–50.

84. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи. Диагностика и лечение женского бесплодия / Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики, 2019. – [Режим доступа] : <https://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhdanii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-medicinskoj-pomoshchi-2>.

85. Фемибион – 1: инструкция по применению. – [Режим доступа] : <https://www.rlsnet.ru/baa/femibion-1-87644>.

86. Филиппова, Г. Г. Пренатальный стресс: усиление риска при современных технологиях ведения беременности и лечения бесплодия / Г. Г. Филиппова ; под ред. О. А. Карабановой. – Сборник тезисов VI Международной научной конференции. Психологические проблемы современной семьи. – Изд-во : Уральский государственный педагогический университет, 2015. – [Режим доступа] : <https://elibrary.ru/item.asp?Id=25742309>.

87. Фролова, Н. И. Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : дис. д-ра мед. наук / Н. И. Фролова. – Чита, 2020. – 288 с.

88. Царегородцева, М. В. Преждевременная недостаточность яичников: новые возможности терапии / М. В. Царегородцева, Я. С. Новикова, О. Ф. Подолян // Климakterий. – 2016. – № 3. – С. 26–31.
89. Цинкит (Zinkit): инструкция по применению. – [Режим доступа] : https://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_11846.htm.
90. Шахворостова, Т. В. Особенности психологического консультирования женщин с диагнозом «бесплодие» / Т. В. Шахворостова ; под ред. Е. В. Прониной // Сборник статей. Молодежь и будущее: профессиональная и личностная самореализация. Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Владимир, 2020. – С. 405–408.
91. Шестакова, О. В. Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Шестакова ; ФГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России». – Волгоград, 2018. – 28 с.
92. Шкала-опросник CES-D – <https://therapy.irkutsk.ru/doc/cesd.pdf>.
93. Щербакова, Е. С. Эндокринное бесплодие / Е. С. Щербакова, А. И. Лусевич // Аллея науки. – 2020. – Т. 2, № 6 (45). – С. 403–406.
94. ЭКО при гинекологических и эндокринологических заболеваниях / Т. А. Назаренко [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 176 с.
95. Юренева, С. В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин / С. В. Юренева, Л. М. Ильина, В. П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 21–27.
96. A novel homozygous nonsense mutation in zona pellucida 1 (ZP1) causes human female empty follicle syndrome / J. Wang [et al.] // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2021. – Vol. 38, № 6. – P. 1459–1468.
97. A novel homozygous nonsense ZP1 variant causes human female infertility associated with empty follicle syndrome (EFS) / Q. Xu [et al.] // Molecular genetics & genomic medicine. – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. e1269.

98. A woman's worth: the psychological impact of beliefs about motherhood, female identity, and infertility on childless women with endometriosis / F. Facchin [et al.] // *Journal of health psychology*. – 2021. – Vol. 26, № 7. – P. 1026–1034.
99. Abed, A. F. Comparing the Diagnostic Accuracy of Anti-Mullerian Hormone and Follicle Stimulating Hormone in Detecting Premature Ovarian Failure in Iraqi Women by ROC Analysis / A. F. Abed, E. Maroof, R. Al-Nakkash // *UMA Rep Biochem Mol Biol*. – 2019. – Vol. 8 (2). – P. – 126–131.
100. ACR Appropriateness Criteria® Female Infertility / Expert Panel on Women's Imaging [et al.] // *Journal of the American College of Radiology: JACR*. – 2020. – Vol. 17, № 5S. – P. 113–124.
101. Administration of growth hormone improves endometrial function in women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis / Y. Shang [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2022. – Vol. 2, № 28 (6). – P. 838–857. doi : 10.1093/humupd/dmac028.
102. Advances in the study of ovarian dysfunction with aging / C. M. Liu [et al.] // *Yi Chuan*. – 2019. – Vol. 41 (9). – P. 816–826.
103. Altmae, S. Effect of growth hormone on uterine receptivity in women with repeated implantation failure in an oocyte donation program: a randomized controlled trial / S. Altmae, R. Mendoza-Tesarik, C. Mendoza // *J Endocr Soc*. – 2018. – № 2. – P. 96–105. doi : 10.1210/js.2017–00359.
104. Antimullerian hormone levels and antral follicle counts are not reduced compared with community controls in patients with rigorously defined unexplained infertility / E. A. Greenwood [et al.] // *Fertil Steril*. – 2017. – Vol. 108 (6). – P. 1070–1077. doi : 10.1016/j.fertnstert.2017.09.015.
105. Applications of melatonin in female reproduction in the context of oxidative stress / Y. Jiang [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2021. – Vol. 2. – P. 65–75.
106. Ata, B. A new definition of recurrent implantation failure on the basis of anticipated blastocyst aneuploidy rates across female age / B. Ata, E. Kalafat, E. Somigliana // *Fertility and sterility*. – 2021. – Vol. 116, № 5. – P. 1320–1327.

107. Autoimmune activation of the GnRH receptor induces insulin resistance independent of obesity in a female rat model / H. Li [et al.] // *Physiological reports*. – 2021. – Vol. 8, № 24. – P. e14672.
108. BRCA1/2 genes mutations, ovarian reserve and female reproductive outcomes: a systematic review of the literature / L. Merlini [et al.] // *Minerva ginecologica*. – 2020. – Vol. 72, № 5. – P. 339–348.
109. Canipari, R. Female Fertility and environmental pollution / R. Canipari, L. De Santis, S. Cecconi // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – Vol. 17, № 23. – P. 8802.
110. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis / L. Craciunas // *Hum Reprod Update*. – 2019. – Vol. 25. – P. 202–223. doi : 10.1093/humupd/dmy044.
111. Conventional versus minimal ovarian stimulation: an intra-patient comparison of ovarian response in poor-responder women according to Bologna Criteria / E. Labarta [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2018. – Vol. 37 (4). – P. 434–441. – [Access mode] : <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.07.007>.
112. Creation of a bioengineered ovary: isolation of female germline stem cells for the repopulation of a decellularized ovarian bioscaffold / G. Pennarossa [et al.] // *Methods in molecular biology*. – 2021. – Vol. 2273. – P. 139–149.
113. Davar, R. Pregnancy outcome in delayed start antagonist versus microdose flare GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF/ICSI: An RCT / R. Davar, N. Neghab, E. Naghshineh // *International Journal of Reproductive Biomedicine*. – 2018. – Vol. 16 (4). – P. 255–260. – [Access mode] : <https://doi.org/10.29252/ijrm.16.4.260>.
114. Defining low prognosis patients undergoing assisted reproductive technology: POSEIDON Criteria – the why / S. C. Esteves [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2018. – № 9. – P. 461. – [Access mode] : <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00461>.
115. Does the presence of AGG interruptions within the CGG repeat tract have a protective effect on the fertility phenotype of female FMR1 premutation carriers? / M. Friedman-Gohas [et al.] // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2020. – Vol. 37, № 4. – P. 849–854.

116. Effect of Progesterone-primed Ovarian Stimulation Protocol on Outcomes of Aged Infertile Women Who Failed to Get Pregnant in the First IVF/ ICSI Cycle: A Self-controlled Study / Y. M. Chen [et al.] // *Current Medical Science*. – 2018. – Vol. 38 (3). – P. 513–518. – [Access mode] : <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.906570>.

117. Efficiency of placental drug Melsmon® in correction of climacteric symptoms in premenopausal women : ClinicalTrials.gov Identifier . – NCT02749695. – [Access mode] : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02749695>.

118. Environment, lifestyle, and female infertility / R. Bala [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 617–638.

119. ESHRE guideline: female fertility preservation / R. A. Anderson [et al.] // *Human reproduction open*. – 2020. – Vol. 2020, № 4. – P. 1–17.

120. Estimation of total usual dietary intakes of pregnant women in the United States / R. L. Bailey [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2019. – № 2. – P. e195967.

121. Estrogen regulation of germline stem cell differentiation as a mechanism contributing to female reproductive aging / C. Satirapod [et al.] // *Aging*. – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 7313–7333.

122. Female causes of infertility are associated with higher risk of preterm birth and low birth weight: analysis of 117 401 singleton live births following IVF / S. K. Sunkara [et al.] // *Human reproduction*. – 2021. – Vol. 36, № 3. – P. 676–682.

123. Female cigarette smoking and successful fertility treatment: A Danish cohort study / J. Lyngso [et al.] // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2021. – Vol. 100, № 1. – P. 58–66.

124. Female infertility and cardiovascular risk – a hype or an underestimated reality? / J. K. Bosdou [et al.] // *Current pharmaceutical design*. – 2020. – Vol. 26, № 43. – P. 5551–5555.

125. Female ponderal index at birth and idiopathic infertility / C. Dupont [et al.] // *Journal of developmental origins of health and disease*. – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. 154–158.

126. Fertility in McCune Albright syndrome female: a case study focusing on AMH as a marker of ovarian dysfunction and a literature review / M. Agopiantz [et al.]

// Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. – 2021. – Vol. 50, № 9. – P. 102171.

127. Gardner, D. K. In vitro culture of human blastocyst / D. K. Gardner, W. B. Schoolcraft // Towards reproductive certainty : infertility and genetics beyond – 1999. – P. 377–388.

128. Greene, A. D. Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature / A. D. Greene, G. Patounakis, J. H. Segars // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2014. – Vol. 31, № 8. – P. 935–946.

129. Growth hormone cotreatment for poor responders undergoing in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis / M. Cozzolino [et al.] // Fertility and sterility. – 2020. – Vol. 114, № 1. – P. 97–109.

130. Growth hormone for in vitro fertilisation (IVF) / J. M. N. Duffy [et al.] // Cochrane Database Syst Rev – 2010. – № 20 (1). – P. 1–43. doi : 10.1002/14651858.CD000099.pub3.

131. Growth hormone for poor responders in in vitro fertilization (IVF) / A. Leader [et al.]. – 2015. – [Access mode] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01204840>.

132. Guo, R. Accelerated ovarian reserve depletion in female anti-Müllerian hormone knockout mice has no effect on lifetime fertility / R. Guo, M. W. Pankhurst // Biology of reproduction. – 2020. – Vol. 102, № 4. – P. 915–922.

133. Haahr, T. Poor definition of poor-ovarian response results in misleading clinical recommendations / T. Haahr, S. C. Esteves, P. Humaidan // Human reproduction. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 979–980.

134. Hysteroscopy and female infertility: a fresh look to a busy corner / G. S. Stamenov [et al.] // Human fertility: journal of the British Fertility Society. – 2020. – № 25 (1). – P. 1–29.

135. ICSI does not increase the cumulative live birth rate in non-male factor infertility / Z Li [et al.] // Comparative Study Hum Reprod. – 2018. – Vol. 33 (7). – P. 1322–1330. – [Access mode] : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29897449/>. doi : 10.1093/humrep/dey118.

136. Impact of sleep on female and male reproductive functions: a systematic review / G. Caetano [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 715–731.
137. Increased levels of angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in female infertility / F. Liu [et al.] // *Systems biology in reproductive medicine*. – 2021. – Vol. 67, № 2. – P. 160–167.
138. Infertility in female and male solid organ recipients – from diagnosis to treatment: an up-to-date review of the literature / I. Szymusik [et al.] // *Annals of transplantation*. – 2020. – Vol. 25. – P. e923592.
139. Jane, L. Stem cell homing: From physiology to therapeutics / L. Jane, S. Naman, S. Omar // *Stem Cells*. – 2020. – Vol. 1, № 38 (10). – P. 1241–253.
140. Jeve, Y. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis / Y. Jeve // *Journal of human reproductive sciences*. – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. 70–81.
141. Jirge, P. R. Poor ovarian reserve / P. R. Jirge // *Journal of human reproductive sciences*. – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. 63–69.
142. Kucuk, T. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial / T. Kucuk, H. Kozinoglu, A. Kaba // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 123–127.
143. Lee, J. W. Complementary therapy for female infertility: protocol for an overview of systematic reviews / J. W. Lee, M. K. Hyun, L. Ang // *Integrative medicine research*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 62–64.
144. Li, C. J. Dehydroepiandrosterone shifts energy metabolism to increase mitochondrial biogenesis in female fertility with advancing age / C. J. Li, L. T. Lin, K. H. Tsui // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. 2449.
145. Li, X. The influence of zinc supplementation on metabolic status in gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled studies / X. Li, J. Zhao // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2021. – Vol. 34 (13). – P. 2140–2145.
146. Mahmoud, Y. I. Chronic cholestasis is associated with hypogonadism and premature ovarian failure in adult rats (cholestasis causes ovarian hypogonadism) /

Y. I. Mahmoud // *Ultrastruct Pathol.* – 2018. – Vol. 42 (1). – P. 23–31. doi : 10.1080/01913123.2017.1415401.

147. Mastellari, E. Genetic conditions impairing female fertility / E. Mastellari, A. La Marca // *Panminerva medica.* – 2020. – Vol. 62, № 4. – P. 260–267.

148. Menstrual blood-derived endometrial stem cells' impact for the treatment perspective of female infertility / G. Skliutė [et al.] // *International journal of molecular sciences.* – 2021. – Vol. 22, № 13. – P. 67–74.

149. Mesenchymal stem cell homing to improve therapeutic efficacy in liver disease / Y. Mengqin [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy.* – 2022. – Vol. 3, № 13 (1). – P. 179.

150. Muhammad Shabbir Ali Test Anxiety Inventory (TAI): Factor Analysis and Psychometric Properties / S. A. Muhammad, N. M. Muhammad // *IOSR Journal Of Humanities And Social Science.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 73–81.

151. Multicenter evaluation of the Access AMH antimullerian hormone assay for the prediction of antral follicle count and poor ovarian response to controlled ovarian stimulation / V. L. Baker [et al.] // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 110 (3). – P. 506–513.

152. Mutant Zp1 impedes incorporation of ZP3 and ZP4 in the zona pellucida, resulting in zona absence and female infertility in rats / C. Lv [et al.] // *Biology of reproduction.* – 2021. – Vol. 104, № 6. – P. 1262–1270.

153. Novel FSHR variants causing female resistant ovary syndrome / S. Khor [et al.] // *Molecular genetics & genomic medicine.* – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. e1082.

154. Nutritional supplements and mother's milk composition: a systematic review of interventional studies / M. Keikha [et al.] // *Int Breastfeed J.* – 2021. – Vol. 4, № 16 (1).

155. Oocyte aging: the role of cellular and environmental factors and impact on female fertility / T. A. Ahmed [et al.] // *Advances in experimental medicine and biology.* – 2020. – Vol. 1247. – P. 109–123.

156. Ovarian reserve markers after discontinuing long-term use of combined oral contraceptives / S. K. Landersoe [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2019. – Vol. 40 (1) – P. 176–186.

157. Ovarian reserve markers in women using various hormonal contraceptives / S. K. Landersoe [et al.] // *Eur J Contracept Reprod Health Care.* – 2020. – Vol. 25 (1). – P. 65–71. doi : 10.1080/13625187.2019.1702158.

158. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction / L. Wang [et al.] // *Journal of cellular physiology.* – 2021. – № 14. – [Access mode] : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34121193/>.

159. Ozcan, P. Identification of predictive factors for the probability of pregnancy following ovulation stimulation-intra-uterine insemination cycles in terms of female and male / P. Ozcan, T. Takmaz // *The journal of obstetrics and gynaecology research.* – 2021. – Vol. 47, № 3. – P. 893–899.

160. Pharmacogenetic algorithm for individualized controlled ovarian stimulation (iCOS) in assisted reproductive technology cycles / M. Roque [et al.] // *Panminerva Medica.* – 2019. – Vol. 61 (1). – P. 76–81. – [Access mode] : <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03496-1>.

161. Polymorphisms and haplotypes in VDR gene are associated with female idiopathic infertility / J. Djurovic [et al.] // *Human fertility: journal of the British Fertility Society.* – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 101–110.

162. Poor ovarian response as a predictor for live birth in older women undergoing IVF / Y. Cohen [et al.] // *BioMedicine Online.* – 2018. – Vol. 36 (4). – P. 435–441. – [Access mode] : <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.01.008>.

163. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial / Y. Xu [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 29.

164. Progestin primed ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing in IVF/ ICSI compared to a GnRH antagonist protocol: A retrospective study / P. Huang, M. Tang, A. Qin // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* – 2019. – Vol. 48 (2). – P. 99–102. – [Access mode] : <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.10.008>.

165. Qasemi, M. Extracellular microRNA profiling in human follicular fluid: new biomarkers in female reproductive potential / M. Qasemi, F. Amidi // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2020. – Vol. 37, № 8. – P. 1769–1780.
166. Recent advancements in engineered biomaterials for the regeneration of female reproductive organs / S. W. Kim [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2021. – Vol. 28, № 6. – P. 1612–1625.
167. Regenerative medicine approaches in bioengineering female reproductive tissues / S. Sittadjody [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2021. – Vol. 28, № 6. – P. 1573–1595.
168. Regulation of anti-Müllerian hormone (AMH) in males and the associations of serum AMH with the disorders of male fertility / H-Y Xu [et al.] // *Asian J Androl*. – 2018. – № 21 (2). – P. 109–114. doi : 10.4103/aja.aja_83_18.
169. Role of connexins in female reproductive system and endometriosis / T. Kaushik [et al.] // *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. – 2020. – Vol. 49, № 6. – P. 101705.
170. Short-term testosterone use in female mice does not impair fertilizability of eggs: implications for the fertility care of transgender males / C. B. Bartels [et al.] // *Human reproduction*. – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 189–198.
171. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility / C. de Angelis [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 21.
172. Steven, F. M, Learned Helplessness at Fifty: Insights From Neuroscience / F. M. Steven, E. P. Martin // *Psychological Review journal*. – 2016. – № 123. – P. 349–367.
173. Supplementation with multiple micronutrients for breastfeeding women for improving outcomes for the mother and baby / S. K. Abe [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – Vol. 18, № 2 (2). – P. 10647. doi : 10.1002/14651858.CD010647.pub2.
174. The critical role of ZP genes in female infertility characterized by empty follicle syndrome and oocyte degeneration / P. Yang [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2021. – Vol. 115, № 5. – P. 1259–1269.

175. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome / P. Humaidan [et al.] // *F1000Research*. – 2016. – Vol. 5. – P. 2911.

176. The role of ICSI vs. conventional IVF for patients with advanced maternal age—a randomized controlled trial / J. Haas [et al.] // *Randomized Controlled Trial J Assist Reprod Genet*. – 2021. – № 38 (1). – P. 95–100. doi : 10.1007/s10815-020-01990-5.

177. The role of intracytoplasmic sperm injection in non-male factor infertility in advanced maternal age / S. Tannus [et al.] // *Hum Reprod*. 2017. – Vol. 32 (1). – P. 119–124. – [Access mode] : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27852688/>. doi : 10.1093/humrep/dew298.

178. Transplantation of human menstrual blood stem cells to treat premature ovarian failure in mouse model / T. Liu [et al.] // *Stem cells and development*. – 2014. – Vol. 23, № 13. – P. 1548–1557.

179. Trends in Age at Natural Menopause and Reproductive Life Span Among US Women, 1959-2018 / A. Duke [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325 (13). – P. 1328–1330. – [Access mode] : <https://www.goodmorningamerica.com/amp/wellness/story/reproductive-life-span-women-increasing-study-shows-76921533> doi : 10.1001/jama.2021.0278.

180. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles / A. P. Ferraretti [et al.] // *Human Reproduction Open*. – 2017. – Vol. 2017 (2). – P. 1–10. Doi : 10.1093/hropen/hox012.

181. Walker, M. H. Female Infertility / M. H. Walker, K. J. Tobler // *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – [Access mode] : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/>.

182. WHO. Fact sheets on sustainable development goals: health targets. – *Sexual and Reproductive Health*. – World Health Organization Copenhagen, Denmark, 2017. – 8 p.

183. WHO. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. – 5th ed. – World Health Organization, 2010. – 286 p.

184. WHO. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. – 6th ed. – World Health Organization, 2021. – 276 p.

185. Will stem cells from fat and growth factors from blood bring new hope to female patients with reproductive disorders? / A. Valizadeh [et al.] // *Reproductive biology*. – 2021. – Vol. 21, № 2. – P. 100472.

186. Wu, H. M. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Mechanisms of action and clinical applications in female reproduction / H. M. Wu, H. M. Chang, P. C. K. Leung // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2021. – Vol. 60. – P. 100876.

187. Zinc content in breast milk and its association with maternal diet / L. Aumeistere [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 5, № 10 (10). – P. 1438. doi : 10.3390/nu10101438.