

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России), г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Заслуженный врач Российской Федерации
Железная Анна Александровна

Официальные оппоненты: **Симрок Василий Васильевич**
доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1

Оразов Мекан Рахимбердыевич
доктор медицинских наук
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Медицинский институт
профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится «27» сентября 2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 03.2.001.01 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283048, РФ, ДНР, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА, 4 этаж, зал заседаний диссертационного совета.

Тел.: +7 (856) 344-41-51, +7 (856) 311-71-58; факс: +7 (856) 344-40-01;
e-mail: spec-sovet-01-009-01@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, РФ, ДНР, г. Донецк, проспект Ильича, 16; <https://dnmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 03.2.001.01, к. м. н.

В. В. Вустенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Назаренко Т. А., 2017). 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 (Фролова Н. И., 2020; Паскарь С. С., 2021). 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 % (Регистр ВРТ РАРЧ, 2020).

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 (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 (Радзинский В. Е., 2020; Османов Э. А., 2020; Bala R., 2021).

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 бластоцист, 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 взаимосвязь 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, Украинско-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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели и решения задач была разработана программа исследования, реализующая принцип этапности выполнения работы (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения пациенток в исследование и исключения из него отвечали целям соответствующих этапов проводимого исследования и представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения пациенток в исследование и исключения из него

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/л, 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 проведения ЭКО и ПЭ. 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. 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.

Обследование всех участников исследования было проведено согласно следующим нормативным документам: Приказ МЗ Донецкой Народной Республики от 08.05.2019 № 839 (с изменениями) «Об утверждении Унифицированного клинического протокола медицинской помощи «Диагностика и лечение женского бесплодия»»; Приказ МЗ 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 МЗ Украины от 09.09.2013 № 787 (с изменениями) «Об утверждении Порядка применения вспомогательных репродуктивных технологий в Украине».

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппарате «SonoScape S20 Exр» с использованием конвексного датчика частотой 3,5–5,5 МГц и эндокавитального датчика частотой 5,5–7,5 МГц

На базе Україно-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, Е2, тестостерон (Т), пролактин (ПРЛ), АМГ, СТГ, прогестерон. Все указанные гормоны, кроме прогестерона, изучали со 2-го по 5-й день менструального цикла. Прогестерон оценивали 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).

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

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.

Для оценки показателей спермограммы использовали 5-е и 6-е издание рекомендаций ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (2010, 2021 гг.). Качество ооцитов и эмбрионов определяли по существующим международным критериям (Gardner D. K. и Schoolcraft W. B., 1999).

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; 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.

В рамках проспективного исследования для стимуляции овуляции у женщин 37–42 лет проводили базовую программу ЭКО и ПЭ по короткому протоколу (Рисунок 2). Использовали менопаузальные гонадотропины и антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (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.



Рисунок 2 – 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 соматотропного гормона, которые назначались после осмотра и согласования с эндокринологом. 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.

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

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).

Результаты исследования. На первом этапе исследования, при корреляционном анализе исходов лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста выявлена прямая связь между наступлением беременности и уровнем СТГ ($\rho = 0,76$, $p < 0,001$) и обратная связь между наступлением беременности и ДСТ ($\rho = -0,80$, $p < 0,001$), а также возрастом женщины ($\rho = -0,51$, $p < 0,001$).

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 ($\rho = 0,70$, $p < 0,001$).

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: возраст женщины 37 лет и старше, длительность

бесплодия более 6 лет, снижение овариального резерва (по данным ультразвуковых и гормональных показателей: АМГ < 1,2 нг/мл, ФСГ > 10 мМЕ/л, КАФ < 7), большое количество оперативных вмешательств на внутренних половых органах, гипопластический тип яичниковой ткани по данным послеоперационной гистологии, СТГ < 1,71 нг/мл, ДСТ.

На втором этапе, 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 %), $p > 0,05$. 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, $p > 0,05$). 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 ($p > 0,05$).

Согласно результатам исследования по самопроснику депрессии CES-D и шкале самооценки уровня тревожности Спилбергера–Ханина все обследуемые женщины входили в группу риска по развитию тревоги и депрессии (Рисунок 3).

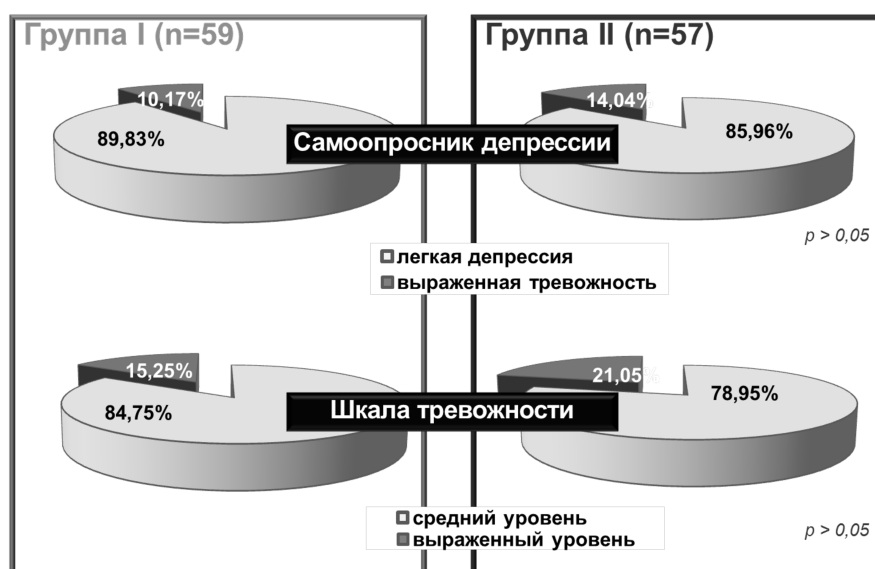


Рисунок 3 – Спектр выявленных психологических нарушений у пациенток сравниваемых групп

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, $p > 0,05$.

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. Психолог работал с пациентками до их вступления в протокол ЭКО и ПЭ. 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).

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, $p > 0,05$.

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.



Рисунок 4 – Алгоритм обследования и лечения женщин в позднем репродуктивном возрасте с неудачным исходом ЭКО и ПЭ в анамнезе

На третьем этапе, 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 (Рисунок 5).

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, $p < 0,05$). Количество преовуляторных фолликулов на момент введения триггера овуляции (10 000 МЕ ХГЧ) было достоверно больше на 20,99 % у пациенток в группе I, получавших лечение по разработанной схеме, нежели у пациенток в группе II ($p < 0,01$). Кроме того, в группе II был один случай (1,75 %) отсутствия роста фолликулов в процессе стимуляции овуляции.



Рисунок 5 – Основные характеристики стимуляции овуляции у пациенток сравниваемых групп ($M \pm m$)

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), $p < 0,05$.

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 ($p < 0,05$). 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 (32,20 %) женщинам ($p < 0,001$), что обусловлено достоверно большим количеством полученных в группе I ооцитов и эмбрионов, в частности, в 2,9 раза blastocyst на момент переноса (соответственно 33 (55,93 %) и 11 (19,30 %) женщин, $p < 0,001$). 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 %), $p > 0,05$).

Оценка результатов проведенного стимулированного цикла показала, что из 116 пациенток сравниваемых групп беременность наступила у 30 (25,86 %). 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, $p < 0,05$). Для исчерпывающей наглядности результатов, сравнительная характеристика особенностей течения беременности и ее результатов в сравниваемых группах приводится в расчете на количество беременных женщин (Группа I – $n = 20$, группа II – $n = 10$). 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 %), $p < 0,05$.

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 %), $p < 0,05$). 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 группы I и 4 (40,00 %) беременные группы II, $p > 0,05$. 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, $p < 0,05$.

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 из 10 случаев наступившей беременности 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы факторы риска неудачного исхода программ ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста играют важную роль в выборе тактики лечения бесплодия. С учетом выявленных особенностей, патогенетически обоснован комплекс диагностических и лечебных мероприятий при бесплодии у пациенток позднего репродуктивного возраста (37–42 лет) со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ с целью повышения частоты наступления беременности и деторождения.

В исследовании представлена схема и изучена эффективность применения дополнительной терапии (препаратов цинка, гидролизата плаценты и СТГ) к короткому протоколу стимуляции овуляции программы ЭКО, которая позволяет увеличить частоту наступления беременности и деторождения у женщин позднего репродуктивного возраста.

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 ($r = 0,76$ 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 овариальному резерву (100 %, $p < 0,05$). Выявлена корреляция количества антральных фолликулов (по данным УЗИ) с показателем антимюллерова гормона в крови ($r = 0,74$, $p < 0,0001$) и уровнем фолликулостимулирующего гормона в крови ($r = -0,63$, $p < 0,0001$); 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 бластоцист (в 2,9 раза, $p < 0,001$), что позволяет переносить эмбрионы в 2,2 раза чаще на стадии бластоцисты ($p < 0,001$); 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР, в которых излагаются основные научные результаты диссертации (статьи):

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. *(Диссертант провела клиническое исследование, систематизировала и обобщила результаты, сформулировала выводы.)*

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. *(Диссертант собрала часть клинического материала, провела обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования.)*

3. 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. *(Диссертант проанализировала литературные источники, собрала*

часть клинического материала исследования, провела статистическую обработку результатов, сформулировала выводы исследования.)

4. Железная, А. А. Соматотропный гормон, как маркер вероятности наступления беременности в программах ЭКО у женщин позднего репродуктивного возраста / А. А. Железная, И. И. Мягих // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 95–99. *(Диссертант провела клиническое исследование, обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования.)*

5. Мягих, 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. Мягих // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 37–44.

6. 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. Мягих, В. В. Луцик, М. В. Попова, Д. В. Рыкова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 5–11. *(Диссертант самостоятельно провела сбор клинического материала, провела обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования.)*

Публикации в нелицензируемых изданиях РФ (статьи):

7. Мягих, И. И. Особенности раннего эмбриогенеза у женщин позднего репродуктивного возраста при использовании дополнительной терапии к короткому протоколу стимуляции суперовуляции экстракорпорального оплодотворения / И. И. Мягих // Приоритеты мировой науки: новые подходы и актуальные исследования. Сборник научных трудов по материалам XXIII Международной научно-практической конференции (г.к. Анапа, 30 ноября 2021 г.) – Анапа: Изд-во «НИЦ ЭСП» в ЮФО, 2021. – С. 134–139.

8. Мягих, И. И. Причины снижения овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста с позиции гинекологического анамнеза / И. И. Мягих // 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.

Тезисы:

9. Оценка психологического статуса женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием / И. И. Мягих [и др.] // Материалы 79-го медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» – Донецк, 2017. – С. 195. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*

10. Мягих, И. И. Лечение бесплодия у женщин в разные возрастные периоды жизни в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов / И. И. Мягих, В. В. Вустенко, Н. Н. Лунева // Материалы 80-го медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» – Донецк, 2018. – С. 224–225. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*

11. Железная, А. А. Уровень соматотропного гормона в крови как прогностический маркер исхода ЭКО у женщин позднего репродуктивного возраста / А. А. Железная, И. И. Мягих // Тезисы XV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контрарверсии неонатальной медицины и педиатрии» (4–7 сентября 2021 года, г. Сочи). – М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2021. – С. 53–54. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ант-ГнРГ	– антагонист гонадотропин-рилизинг гормона
АМГ	– антимюллеров гормон
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДНР	– Донецкая Народная Республика
ДСТ	– дисплазия соединительной ткани
ДРЦОМД	– Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства
ИСМ	– инсеминация спермой мужа
КАФ	– количество антральных фолликулов
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МЕ	– международная единица
МЦ	– менструальный цикл
ПЭ	– перенос эмбрионов
РАРЧ	– Российская ассоциация репродукции человека
СТГ	– соматотропный 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