

**Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА**

На правах рукописи

**Монастырная Ольга Аркадьевна**

**ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН В  
ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКО**

14.01.01. – «Акушерство и гинекология»

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
д.м.н., профессор,  
Саидова Р.А.

Москва – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Введение</b>                                                                                                          | 6   |
| <b>Глава 1 Современный взгляд на решение проблем бесплодия с помощью методов ЭКО. (Обзор литературы)</b>                 |     |
| 1.1. Возможности репродуктивных технологий в 21 веке                                                                     | 13  |
| 1.2. Особенности проведения процедуры ЭКО                                                                                | 17  |
| 1.3. Эффективность ЭКО                                                                                                   | 30  |
| <b>Глава 2 Материалы и методы исследования</b>                                                                           |     |
| 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных                                                                    | 41  |
| 2.2. Дополнительные методы исследования                                                                                  | 59  |
| 2.3. Лечебные мероприятия, проводимые в рамках лечения<br>эндокринных форм бесплодия                                     | 65  |
| 2.4. Статистическая обработка данных                                                                                     | 68  |
| <b>Глава 3 Результаты собственных исследований</b>                                                                       |     |
| 3.1. Сравнительная клиническая характеристика пациенток<br>репродуктивного возраста с бесплодием                         | 70  |
| 3.1.1. Результаты гормонального исследования больных среднего<br>репродуктивного возраста                                | 73  |
| 3.1.2. Сравнительная оценка состояния репродуктивной системы<br>пациенток позднего репродуктивного возраста с бесплодием | 85  |
| 3.2. Результаты дифференцированной гормональной терапии<br>больных с эндокринными формами бесплодия и неудачами ЭКО      | 95  |
| <b>Глава 4 Обсуждение полученных результатов</b>                                                                         | 103 |
| <b>Выводы</b>                                                                                                            | 135 |
| <b>Практические рекомендации</b>                                                                                         | 136 |
| <b>Список литературы</b>                                                                                                 | 138 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|               |   |                                                |
|---------------|---|------------------------------------------------|
| <b>АМГ</b>    | - | антимюллеров гормон                            |
| <b>Ан</b>     | - | андростендион                                  |
| <b>ВЗОМТ</b>  | - | воспалительные заболевания органов малого таза |
| <b>ВМИ</b>    | - | внутриматочная инсеминация                     |
| <b>ВРТ</b>    | - | вспомогательные репродуктивные технологии      |
| <b>ГА</b>     | - | гиперандрогения                                |
| <b>ГнРГ</b>   | - | гонадотропин- рилизинг гормон                  |
| <b>ГП</b>     | - | гиперпролактинемия                             |
| <b>ГЭ</b>     | - | гиперплазия эндометрия                         |
| <b>ДГТ</b>    | - | дигидротестостерон                             |
| <b>ДГЭА-С</b> | - | дигидроэпиандростерона сульфат                 |
| <b>ДО</b>     | - | донация ооцитов                                |
| <b>ИМТ</b>    | - | индекс массы тела                              |
| <b>ИППП</b>   | - | инфекции передаваемые половым путем            |
| <b>КОК</b>    | - | комбинированные оральные контрацептивы         |
| <b>КЦ</b>     | - | кломифен цитрат                                |
| <b>ЛГ</b>     | - | лютеинизирующий гормон                         |
| <b>НА</b>     | - | надпочечниковые андрогены                      |
| <b>НБ</b>     | - | неразвивающаяся беременность                   |
| <b>НЛФ</b>    | - | недостаточность лютеиновой фазы                |

|               |   |                                           |
|---------------|---|-------------------------------------------|
| <b>17-ОНП</b> | - | 17-гидроксипрогестерон                    |
| <b>ОР</b>     | - | овариальный резерв                        |
| <b>ПМС</b>    | - | предменструальный синдром                 |
| <b>ПРВ</b>    | - | поздний репродуктивный возраст            |
| <b>Прл</b>    | - | пролактин                                 |
| <b>ПЭ</b>     | - | перенос эмбрионов                         |
| <b>П</b>      | - | прогестерон                               |
| <b>РС</b>     | - | репродуктивная система                    |
| <b>СПКЯ</b>   | - | синдром поликистозных яичников            |
| <b>СРВ</b>    | - | средний репродуктивный возраст            |
| <b>ССЗ</b>    | - | сердечно-сосудистые заболевания           |
| <b>Тоб.</b>   | - | тестостерон общий                         |
| <b>Тсв.</b>   | - | тестостерон свободный                     |
| <b>ТТГ</b>    | - | тиреотропный гормон                       |
| <b>Т3</b>     | - | трийодтиронин                             |
| <b>Т4</b>     | - | тироксин                                  |
| <b>ТЭСГ</b>   | - | тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин |
| <b>УЗИ</b>    | - | ультразвуковое исследование               |
| <b>ФКМ</b>    | - | фиброзно-кистозная мастопатия             |
| <b>ФСГ</b>    | - | фолликулостимулирующий гормон             |
| <b>ХГ</b>     | - | хорионический гонадотропин                |

|            |   |                                          |
|------------|---|------------------------------------------|
| <b>ЧМГ</b> | - | человеческий менопаузальный гонадотропин |
| <b>ЧНБ</b> | - | частота наступления беременности         |
| <b>ЩЖ</b>  | - | щитовидная железа                        |
| <b>ЭКО</b> | - | экстракорпоральное оплодотворение        |
| <b>Э2</b>  | - | эстрадиол                                |

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема репродуктивного здоровья человека приобретает в последние годы все большее значение и становится проблемой медико-социальной, рассматриваемая в рамках физиологии и патологии репродуктивной функции человека - важная составляющая часть современной медицины [Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В., 2008]. Это не только медицинская, но и социальная проблема, что еще раз подчеркивает ее значение [Кулаков В. И. и др. 2007-2011 гг.].

В последние десятилетия все большее распространение для лечения бесплодия получили методы вспомогательной репродукции. Основу этим методам составляет экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) преовуляторных фолликулов и перенос дробящихся эмбрионов (ПЭ) в полость матки пациентки [Назаренко Т. А., Краснопольская К. В., 2013]. Согласно данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), в европейских странах частота наступления беременности в программах ЭКО и ПЭ в расчете на перенос эмбриона в полость матки составляет около 30%. Наиболее благоприятные результаты (65-75%) получены у женщин с трубно-перитонеальным фактором и отсутствием эндокринных нарушений репродуктивной системы, при этом у женщин с нарушениями гормонального профиля репродуктивной системы положительные исходы ЭКО наблюдаются в значительно меньшей степени (15-35%) [Калинина Е. А. с соавт., 2013]. Многие авторы считают, что почти в половине случаев бесплодие в браке обусловлено нарушением репродуктивной функции обоих супругов, особенно в случае, когда позднее материнство сочетается с более поздним репродуктивным возрастом отцов (Саидова Р.А., 2012). Известно, что доля мужских и женских факторов в структуре бесплодного брака практически одинакова: женское бесплодие составляет приблизительно 30%, мужское аналогично около 30%, при этом одновременное нарушение репродуктивной функции обоих супругов встречается у 30% супружеских пар. Учитывая значительную потребность бесплодных пар в использовании данного метода, недостаточную эффективность методики, значительное внимание

специалистов уделяется вопросам повышения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения.

Вопросы обследования и подготовки женщин с бесплодием перед применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) остаются чрезвычайно актуальными с учетом сложного акушерско- гинекологического и эндокринного статуса пациенток программ ЭКО, возраста, состояния их соматического и психологического здоровья, а также многообразия этиологических и патогенетических факторов бесплодия [Lehmann P. e. a., 2014]. Известно, что среди причин, приводящих к ненаступлению и/или потере беременности, одно из важных мест занимает тромбофилия [Макацария А. Д., 2008; Bick R. L. 2006; Kitchens K. S., 2009]. Частота потери беременности при приобретенной форме тромбофилии - антифосфолипидном синдроме - достигает 50-75% [Доброхотова Ю.Э., 2010; Khamashta M. A., 2010]. Наличие врожденной гематогенной тромбофилии среди причин невынашивания составляют 10-30% [Макацария А. Д., Brener B., 2015].

Таким образом, несмотря на непрерывно расширяющееся внедрение ВРТ, способствующих наступлению зачатия почти у каждой третьей супружеской пары с нарушениями репродуктивной функции, вопросы повышения эффективности дорогостоящей попытки экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона продолжают оставаться чрезвычайно актуальными [Назаренко Т. А., Краснопольская К. В., 2013]. Эффективность ЭКО, под которой понимают частоту наступления беременности, в настоящее время не превышает 35-40%, при этом около трети всех беременностей прерываются на ранних сроках. Причины отрицательных результатов часто остаются неизвестными. Это делает актуальным дальнейший поиск путей оптимизации обследования и подготовки женщин с эндокринными формами бесплодия к применению методов экстракорпорального оплодотворения с целью повышения их эффективности.

### **Цель исследования**

Изучить эффективность применения индивидуальной оценки гормонального профиля репродуктивной системы женщин с эндокринными

формами бесплодия при подготовке к ЭКО с целью повышения результативности экстракорпорального оплодотворения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить структуру гинекологической и соматической заболеваемости у больных среднего и позднего репродуктивного возраста в зависимости от формы и типа нарушения;
2. Оценить функциональное состояние репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста по форме (НЛФ, ановуляция) и типу нарушения (гипоэстрогенная, гиперэстрогенная) при подготовке к ЭКО;
3. Провести сравнительный анализ результатов клинического обследования больных эндокринным бесплодием в зависимости от репродуктивного возраста, формы и типа нарушения перед ЭКО;
4. Определить критерии диагностики эндокринного бесплодия у женщин в зависимости от формы и типа нарушения и оценить эффективность подготовки ЭКО после индивидуальной коррекции репродуктивной системы;
5. Разработать алгоритм обследования и тактику ведения женщин репродуктивного возраста с эндокринным бесплодием при подготовке к ЭКО.

### **Научная новизна**

Впервые на основании полной оценки гормонального профиля репродуктивной системы женщин с неудачными циклами ЭКО и эндокринными формами бесплодия, результатов ультразвукового мониторинга и исследования всего спектра пептидных и стероидных гормонов в динамике менструального цикла, выявлены основные формы и типы нарушения репродуктивной функции, что позволяет подобрать адекватную терапию для коррекции нарушений на этапе подготовки, в том числе, к повторной процедуре ЭКО.

Впервые определены особенности гинекологической и соматической патологии у женщин с эндокринными формами бесплодия репродуктивного возраста (в зависимости от типа нарушения функции репродуктивной системы) в разные возрастные периоды, влияющие на прогнозирование результатов ЭКО.



Впервые по результатам проведенного исследования для каждой женщины с эндокринными формами бесплодия репродуктивного возраста, в зависимости от типа и формы нарушения репродуктивной системы и возрастных особенностей, была подобрана индивидуальная терапия при подготовке к ЭКО, что позволило повысить эффективность при повторных попытках.

### **Практическая значимость**

Оптимизированы критерии выбора и тактика формирования комплекса лечебных мероприятий в рамках прегравидарной подготовки к беременности и ведение беременности для женщин с эндокринными формами бесплодия репродуктивного возраста в зависимости от формы и типа нарушения репродуктивной системы с неудачными циклами ЭКО перед повторными протоколами ЭКО, а также нарушений других систем организма, влияющих на состояние репродуктивной функции (системы гемостаза и др.).

Показана необходимость проведения регулярного контроля за состоянием различных систем организма у женщин с эндокринными формами бесплодия (системы гемостаза и др.) и проведения коррекции выявленных нарушений на протяжении беременности, наступившей после циклов ЭКО, до родов, с целью обеспечения пролонгации и благополучного завершения беременности.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в работу заключается в определении цели и задач исследования, анализе и обобщении результатов, а также в непосредственном участии в их получении. Результаты проведенного исследования подвергались тщательному анализу, количественной оценке, систематизации и статистической обработке. Принимала участие в курировании и консультировании пациентов, а также лично занималась вопросом внедрения в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов результатов исследования. Все клинические обследования пациенток, их наблюдение в амбулаторных условиях, в период ведения протоколов ЭКО, определение тактики ведения беременности после ЭКО, родов и послеродового периода, назначение и коррекция исследуемой терапии, осуществлялись при непосредственном участии. Автор лично проводила осмотр

пациенток при их обращении, участвовала в оформлении медицинской документации, осуществляла динамическое наблюдение за пациентками, назначала терапию, контролировала результаты исследований, на их основании осуществляла коррекцию терапии. Принимала непосредственное участие в определении плана лечения. Обработка полученных данных с использованием современных статистических методов, анализ и оценка научной информации проведены автором.

Проведен сравнительный анализ результатов клинического обследования больных с эндокринным бесплодием. Данное исследование позволило определить критерии диагностики эндокринного бесплодия у женщин в зависимости от формы и типа нарушения и разработать алгоритм обследования и тактику ведения женщин репродуктивного возраста с эндокринным бесплодием при подготовке к ЭКО.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Ведущее место среди причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста занимают эндокринные факторы, и оценку их значимости у женщин с неудачными циклами ЭКО целесообразно проводить только после анализа мужской фертильности, свертывающейся системы крови с исключением врожденных и приобретенных форм тромбофилии, оценки инфекционного статуса и соматического здоровья женщины. Выбор лечебной тактики при подготовке к протоколам ЭКО осуществляется дифференцированно с учетом клинико-anamnestических данных, полного спектра гормонального профиля, ультразвукового состояния эндометрия и фолликулярного аппарата яичников, а так же возраста пациентки.

2. При обследовании пациенток с эндокринными формами бесплодия в среднем репродуктивном периоде преимущественно выявляются те или иные формы гиперандрогенной дисфункции и разнообразные нарушения менструальной функции, что определяет целесообразность коррекции выявленных нарушений в процессе подготовки ЭКО.

3. У пациенток в позднем репродуктивном периоде возрастет число гормонзависимых заболеваний (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия), а уровень андрогенов с возрастом значительно снижается, что является, наряду с уменьшением объема яичников, важным признаком снижения овариального запаса, что значительно осложняет процесс подготовки и проведение протокола ЭКО.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую работу на кафедре акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, на базе родильных домов № 32, гинекологического отделения городской клинической больницы № 67 Северо-Западного округа г. Москвы. Материалы диссертации используются в лекционном курсе кафедры медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова.

### **Апробация работы**

Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ на базе кафедры акушерства и гинекологии МПФ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Основные положения диссертации обсуждались на научно-практической конференции кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, протокол № 15 от 26 июня 2015 г. Диссертация рекомендована к защите.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1 и 4 паспорта специальности.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания клинической характеристики обследованных больных и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка основной использованной литературы, включающего 165 источников (82 отечественных и 83 зарубежных) и приложения. Текст диссертации изложен на 154 страницах машинописи, иллюстрирован 31 таблицей, 32 рисунками.

# ГЛАВА 1

## Современный взгляд на решение проблем бесплодия с помощью методов ЭКО.

### (Обзор литературы)

#### 1.1. Возможности репродуктивных технологий в 21 веке

Проблема диагностики и лечения бесплодия является одной из самых актуальных в современной медицине. Причиной этому является высокая частота бесплодия, не имеющая тенденции к снижению не только в России, но и за рубежом. В настоящее время частота бесплодного брака достигает 18,0-20,0%, что обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы [25]. В России бесплодные супружеские пары составляют от 8 до 15%, в Европе – приблизительно 10%, в США – 8-15%, в Канаде – 17%, в Иране – 8%, в Казахстане – около 15% [76]. В абсолютных числах в России бесплодными являются около 4–4,5млн. супружеских пар. [32]

Изучение факторов бесплодия в браке показало, что почти у каждой второй семейной пары (44,3-52,7%) бесплодие обусловлено заболеваниями органов репродуктивной системы женщины, у 6,4-19,4% семей – патологией репродуктивной функции мужчины, а более трети семей (34,2-38,7%) имеют бесплодие, обусловленное патологией репродуктивной функции обоих супругов. [70]

По данным многочисленных исследований, наиболее часто в клинике бесплодия у женщин встречается нарушение проходимости маточных труб. Частота трубного бесплодия составляет 42,5-80,5% у женщин с первичным и 48,2-73,1% у женщин со вторичным бесплодием, при эндометриозе - (40-45%), реже диагностируются эндокринные расстройства (38-40%), опухоли матки и яичников (12-20%), врожденная и приобретенная патология шейки матки и яичников (5-12%) [73].

Таким образом, в связи с высокой распространённостью различных форм бесплодия существует необходимость в применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [50].

ВРТ являются эффективными методами борьбы с бесплодием и представляют собой собирательное понятие, включающее медицинские технологии, методы терапии и процедуры, направленные на достижение беременности, при которых некоторые или все этапы зачатия происходят вне организма будущей матери [8, 98, 108, 120, 156].

На сегодняшний день известно множество процедур ВРТ, при этом выбор метода в первую очередь ложится на плечи специалиста. Среди ВРТ известны: перенос гамет или зигот в маточную трубу (GIFT и ZIFT), рутинное экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов (ЭКО; IVF), интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ICSI), тестикулярную экстракцию сперматозоидов (TESE).

Наиболее широкое распространение среди всех ВРТ получила ЭКО, которая представляет собой технологию оплодотворения яйцеклеток женщины *in vitro* спермой мужа (донора) с последующим переносом полученных эмбрионов в полость матки матери [34, 87, 140].

Основоположниками ЭКО являются английские ученые - биолог Р. Эдвардс и акушер-гинеколог П. Стептоу, которые в 1978 г. впервые провели успешную операцию ЭКО у пациентки с абсолютным трубным фактором бесплодия, в результате которой она родила дочь [158].

Что касается истории развития репродуктивных технологий в отечественной медицине, в СССР в 1982–1984 гг. метод ЭКО практически одновременно стал разрабатываться в четырех лечебных учреждениях [15]. Первый ребенок, рождённый с участием ВРТ в России (СССР), родился в феврале 1986 г. в лаборатории Б.В.Леонова, а через шесть месяцев в лаборатории А.И. Никитина появился ещё один ребенок [16].

Первые процедуры ЭКО проводились в естественных циклах, однако такой подход имел много недостатков: получение только одного фолликула, высокий

риск потери или получения незрелого фолликула, привязанность лаборатории к моменту спонтанной овуляции, низкая частота наступления беременности. Поэтому впоследствии ЭКО стали проводить в режиме контролируемой гиперстимуляции суперовуляции, что позволило резко повысить частоту наступления беременности [5].

Изначально ЭКО создавалось для женщин с трубным фактором бесплодия, однако впоследствии данный метод нашёл применение для лечения пар с другими формами бесплодия.

В частности, в конце прошлого столетия при мужском бесплодии, сопровождающимся нарушением транспорта сперматозоида в цитоплазму ооцита, стали применяться техника частичного рассечения зоны пеллюцида (PZD) и метод инъекции нескольких сперматозоидов в перивителиновое пространство ооцита (SUZI) [144,146]. Позже для этих целей была использована внутриклеточная инъекция сперматозоида (ИКСИ) [71, 141].

При прогрессировании научных изысканий классический вариант ЭКО подвергся различным модификациям. Были разработаны GIFT – перенос гамет в маточные трубы в случае полноценности хотя бы одной из них при нормальных показателях спермограммы мужа и ZIFT перенос зигот в маточные трубы при сниженных критериях спермы мужа [118, 121, 123].

Следует отметить, что на современном этапе эти методы недостаточно популярны, так как эффективность их применения в целом ниже по сравнению с классическим вариантом ЭКО, при этом их проведение требует большего опыта от специалиста-гинеколога.

Еще одна модификация ЭКО - программа донации ооцитов (Ovum donation). В её основе - ЭКО ооцитов донора с последующим переносом эмбрионов в матку реципиентки. Применение данной программы позволяет оказывать помощь в лечении бесплодия женщинам детородного возраста, находящимся в естественной или преждевременной менопаузе, пациенткам с патологией гонад, синдромом резистентных яичников, а также страдающим генетическими заболеваниями [152].

При суррогатном материнстве осуществляют перенос эмбрионов генетических родителей в матку другой женщины для вынашивания беременности. Данный метод дает возможность иметь детей женщинам, у которых нет матки и с соматической патологией, при которой вынашивание беременности невозможно или противопоказано, но яичники функционируют.

Возможности ВРТ постоянно расширяются. Говоря о перспективах данных методов, следует отметить, что одним из приоритетных направлений считается применение In Vitro Maturation (IVM).

IVM - метод дозревания яйцеклеток вне организма женщины, в ходе которого от женщины получают незрелые гаметы и культивируют их *in vitro*, а затем осуществляют процедуру оплодотворения, как при обычном варианте ЭКО. Особенности данной методики является отсутствие необходимости в использовании медикаментозной стимуляции роста фолликулов, что может помочь избежать развития синдрома гиперстимуляции яичников. Помимо прочего, IVM может использоваться в тех случаях, когда по соматическим показаниям выполнение стимулирующей терапии исключается [99].

Еще одно перспективное направление – проведение криоконсервации гамет, что актуально для людей с тяжелой сопутствующей патологией, являющейся противопоказанием для беременности и родов. В частности, криоконсервация тканей гонад может дать шанс больным онкологией, которым необходимо оперативное лечение или химиотерапия, стать в дальнейшем родителями [113, 127, 134].

В настоящее время разрабатываются альтернативные методы донации цитоплазмы, позволяющие избежать негативных эффектов гетероплазмии, в основе которых лежит микроманипуляционная реконструкция ооцита с использованием ядерного материала реципиента и ооплазмы донора. До недавнего времени существовало три основных варианта процедуры: перенос на стадии зародышевого пузырька [117], перенос веретена деления в комплексе с хромосомами в метафазе II ооцитов [163] и перенос двух пронуклеусов на стадии зиготы [102]. Данные технологии, с одной стороны, могут быть использованы в



качестве лечебно-профилактических для пациентов с митохондриальными заболеваниями для предотвращения передачи мутаций митохондриальной ДНК от женщины-носителя потомству, и, с другой стороны, могут быть использованы с целью повышения качества ооцитов.

Имеется ряд доклинических исследований в современной литературе, это исследования на животных моделях и всего одна публикация [163] с использованием человеческих ооцитов профессиональных доноров. Показано, что реконструированные ооциты успешно оплодотворяются и могут развиваться до стадии бластоцисты, но эмбрионы обнаруживают достоверно более высокий уровень анеуплоидий. Более того, остается ряд неразрешенных вопросов, связанных с техникой переноса ядерного материала и выбора оптимальной стадии зрелости ооцита. Перенос веретена деления в комплексе с хромосомами часто ассоциируется с анеуплоидиями, поскольку используется ооцит после расхождения хромосом и выброса первого полярного тела, в процессе которого и появляется большая часть анеуплоидий, особенно в ооцитах низкого качества. По этой причине актуальна разработка метода пересадки хромосом до начала расхождения хромосом в ходе первого мейотического деления [135].

Таким образом, за менее чем полувековую историю развития методов ВРТ, были получены феноменальные результаты – благодаря им в мире родилось уже более чем 5млн детей, а постоянное совершенствование методов позволяет стать родителями тем людям, у которых раньше совсем не было шансов.

## **1.2. Особенности проведения процедуры ЭКО**

С увеличением числа научных изысканий в сфере ВРТ, растёт количество показаний для проведения данных методов.

Если на первых этапах развития метода ЭКО показанием к нему был исключительно трубный фактор (непроходимость или отсутствие маточных труб после оперативных вмешательств), то в настоящее время, помимо трубно-перитонеального бесплодия, данную методику используют при бесплодии, обусловленном эндометриозом (при неэффективности других видов лечения в

течение двух лет и более); эндокринном бесплодии (при невозможности достижения беременности с помощью гормональной терапии в течение шести месяцев и более); бесплодии, обусловленном мужским фактором; сочетанных формах бесплодия; идиопатическом бесплодии более двух лет.

Относительно показаний к донорству ооцитов считается, что данную процедуру невозможно рекомендовать, основываясь только на морфологических критериях качества ооцитов, поскольку ооциты, получаемые в программах ЭКО, чаще всего отличаются от «нормальных» хотя бы по одному критерию. При этом морфологические критерии нередко слабо коррелируют с уровнем оплодотворения или с потенциалом развития эмбриона [151]. Принципиальным считается следующее: если в повторяющихся циклах ЭКО пациенты имеют ооциты низкого качества, и это приводит к нарушениям развития эмбрионов или отсутствию имплантации, перспективно проведение программы донации ооплазмы [11, 54].

Критерии нормальной спермограммы по рекомендациям ВОЗ за последние 20 лет снизились в 4 раза, однако все чаще диагностируется «тератозооспермия» - как фактор мужского бесплодия. Данной форме патологии подвержены более 20 млн мужчин по всему миру [159]. Нередко бесплодием страдают оба супруга, что приводит к увеличению доли ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит) в общем количестве программ ВРТ.

Метод ИКСИ позволяет эффективно проводить лечение при наличии у мужчины олиго- или астенозооспермии. Для применения метода ИКСИ достаточно иметь в образце единичные нормальные подвижные сперматозоиды.

На современном этапе ЭКО проводится при всех видах бесплодного брака, не поддающихся терапии или имеющих большую вероятность преодоления с помощью ЭКО, чем при лечении другими методами.

Среди противопоказаний к выполнению ЭКО: соматические и психические патологии, препятствующие вынашиванию беременности и родам; врожденные или приобретенные пороки матки; опухоли яичников и матки, нуждающиеся в

оперативном лечении; острая патология воспалительного характера любой локализации; злокачественные новообразования [15].

В клинику ЭКО рекомендуется направлять супружеские пары:

- после хирургического удаления обеих маточных труб;
- при нарушениях проходимости маточных труб по данным ГСГ;
- при синдроме резистентных или истощенных яичников (СРЯ, СиЯ);
- при мужском и иммунном факторах бесплодия;
- пациенток старше 35 лет, независимо от выявленной патологии;
- при длительности бесплодного брака более 5 лет и неэффективной ранее проводимой терапии;
- при настоятельном желании пациентки лечиться методами ВРТ.

В этих случаях гинеколог назначает следующее предварительное обследование, необходимое для первичной консультации в клинике ЭКО [37].

Женщинам проводится инфекционный и гормональный скрининг, мазок на онкоцитологию, УЗИ органов малого таза и молочных желез. Мужчинам проводится спермограмма, МАР-тест [37].

Непрерывно ведутся исследования, направленные на оптимизацию протоколов ЭКО - увеличивается количество научных работ, свидетельствующих о необходимости использования щадящей терапии и минимальной стимуляции при проведении процедуры, необходимости использования тактики «один эмбрион - одна беременность - один ребенок» [16].

Эндокринное бесплодие, сопровождающееся ановуляцией и недостаточностью лютеиновой фазы, представляет собой наиболее распространенную форму эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста [45, 61]. Среди наиболее частых причин ановуляторного бесплодия - синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [27, 155].

Развитие медицинских технологий, исследования в области репродуктивной гинекологии послужили основанием для синтеза и клинического применения лекарственных препаратов, стимулирующих овуляцию, и тем самым, дающих

возможность реализации детородной функции. Стимуляция яичников стала ключевым компонентом ВРТ.

Основным и неотъемлемым этапом ЭКО является контролируемая овариальная стимуляция (КОС). Этот период можно охарактеризовать как основной и наиболее ответственный, так как с целью формирования фолликулярного пула, стимуляции развития фолликулярной когорты и получения максимального количества ооцитов проводится медикаментозное воздействие на фолликулярный аппарат [82].

История стимуляции яичников гонадотропинами имеет два значительных этапа: использование мочевых и менопаузальных гонадотропинов (60-90-е годы XX века) и применение рекомбинантных препаратов (в настоящее время). Не утихают дебаты о сравнительной эффективности и безопасности мочевых и рекомбинантных препаратов. Нет достоверных данных о преимущественной эффективности той или иной группы препаратов [17].

В последнее десятилетие внимание клиницистов привлечено к использованию препаратов группы агонистов гонадотропинрилизинг гормона (а-ГнРГ). Наиболее часто применяются протоколы, предусматривающие сочетанное применение а-ГнРГ в сочетании с гонадотропинами (ГТ) [75].

На протяжении последних лет вопрос о роли экзогенного лютеинизирующего гормона (ЛГ) в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) привлекает повышенное внимание. В литературе на этот счет существуют три мнения. Согласно первому, ЛГ не улучшает результатов лечения и даже может их ухудшать [139]. Это мнение в 1990-е годы имело много сторонников, однако в последнее время в клинической практике оно пересматривается. Второе мнение заключается в том, что ЛГ показан всем женщинам, так как он усиливает ответ яичников на ФСГ, позволяя сократить длительность стимуляции и таким образом снизить расходы на лечение при равной или даже более высокой [115] эффективности, чем при применении только ФСГ. Согласно третьей точке зрения, у которой сегодня наибольшее число

сторонников, ЛГ может быть полезным в определенных клинических ситуациях [126].

Предметом споров остаются несколько нерешенных вопросов: в каких именно клинических ситуациях назначение ЛГ будет полезным (у пациенток с недостаточным ответом на стимуляцию или у пациенток с нормальным ответом и низким базальным уровнем ЛГ, у пациенток позднего репродуктивного периода); каким должен быть протокол стимуляции (применение агонистов или антагонистов гонадоропин-рилизинг гормона (ГнРГ)); какой препарат с ЛГ-активностью выбрать (рекомбинантный ЛГ или ЧМГ); и, наконец, в какой дозе и режиме следует назначать экзогенный ЛГ.

Таким образом, единого мнения о выборе индивидуальных схем контролируемой овариальной стимуляции в циклах ЭКО не существует. Исследования продолжаются [10].

В результате проведения терапии гонадотропинами существуют варианты негативных последствий: синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) и недостаточный ответ яичников (НОЯ) [82]. Оба осложнения связаны с влиянием гонадотропинов на фолликулярный аппарат яичников.

Основным осложнением при стимуляции яичников является синдром гиперстимуляции яичников, в основе которого лежит нефизиологический ответ яичников на введение индукторов овуляции при терапии бесплодия [22]. Важнейшим пусковым фактором развития ранней формы СГЯ следует считать назначение овуляторной дозы ХГЧ; в основе развития поздней формы СГЯ, которое наблюдается в сроке до 12 недель беременности, лежит повышение уровня эндогенного хорионического гонадотропина (ХГ) [149]. Частота возникновения СГЯ колеблется в широких пределах: от 0,5% до 14% при выполнении ВРТ [14], что обусловлено неоднородным контингентом больных, а также применением различных схем стимуляции овуляции [77].

Вероятность развития СГЯ и его клинические особенности зависят от множества факторов, в том числе малоизученных. Считается, что СГЯ чаще возникает у женщин следующих групп [22]: возраст менее 35 лет; наличие

синдрома поликистозных или мультифолликулярных яичников; астеническое телосложение; высокий уровень эстрадиола во время стимуляции суперовуляции (более 4000 пг/мл); множество фолликулов в результате стимуляции суперовуляции (более 20–35); беременность, наступившая после стимуляции и переноса эмбрионов; проведение поддержки лютеиновой фазы при помощи препаратов ХГЧ; стимуляция суперовуляции с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг- гормона (а-ГнРГ).

Известным фактором риска развития СГЯ при проведении процедуры ЭКО со стимуляцией суперовуляции является наличие у пациентки синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), на фоне которых возможно резкое увеличение фолликулярной активности яичников с выработкой СЭФР, провоцирующего повышенную системную сосудистую проницаемость, являющуюся одним из доказанных механизмов развития СГЯ [23].

Основные вопросы, касающиеся СГЯ, в должной мере освещены в профессиональной литературе, и в то же время на НОЯ обращают внимание меньше из-за того, что он не вызывает существенных осложнений, кроме материально-финансовой нагрузки и психологического истощения. По нашему мнению, эти аспекты не должны оставаться без внимания. Частота прекращения цикла, где причиной является НОЯ, составляет от 11 до 24%, а при повторных циклах потери составляют более 45%. В случае достижения этапа эмбриотрансфера, частота беременности колеблется от 3 до 16% и иногда достигает 21% [86]. Предлагаемые сегодня скрининговые тесты не имеют специфичности, поэтому очевидно, что идеальным тестом является ответ яичников при терапии гонадотропинами, а НОЯ – это неспособность тканей яичника соответственно реагировать на любое стимулирование, независимо от мощности индукции [84].

Остаются невыясненными многие аспекты лечебной тактики у женщин с НОЯ. Практически единственным методом коррекции НОЯ считается модификация протоколов КОС. Для улучшения яичникового ответа у плохих ответчиков предлагаются различные режимы стимуляции: использование

коротких протоколов стимуляции, уменьшение дозы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ), использование антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ) и прочее [136].

Показаниями к проведению ЭКО у больных СПЯ является отсутствие эффекта от терапии, проводимой в течение 12 месяцев, или наличие других факторов бесплодия (трубный, мужской и т.д.). Особенность программы ЭКО у больных СПЯ заключается в необходимости предварительной подготовки больных с целью коррекции эндокринных и метаболических нарушений. Больным с выраженными метаболическими нарушениями (ожирением, гиперинсулинемией), для осуществления подготовительного этапа рекомендуется применение метформина в сочетании с диетическими мероприятиями, направленными на снижение массы тела. Снижение массы тела перед проведением программы ЭКО представляется одним из основополагающих факторов, влияющих на успешность процедуры. Применение у больных с СПЯ метформина на фоне индукции овуляции гонадотропинами в цикле ЭКО может предотвратить развитие синдрома гиперстимуляции яичников и уменьшить частоту наступления многоплодной беременности [131]. У больных без выраженных метаболических нарушений с высоким содержанием ЛГ в крови и умеренной гиперандрогемией для десенситизации гипоталамо-гипофизарной области рекомендуется назначение аГн-РГ. В заключении экспертов ESHRE и ASRM сказано, что количество клинических беременностей на цикл (около 35%) у больных СПКЯ не отличается от больных без СПЯ [101]. Однако при СПКЯ чаще прекращается протокол из-за отсутствия или бедного ответа яичников на стимуляцию или развития СГЯ.

Частота развития СГЯ у больных СПКЯ в программе ЭКО выше, чем в контрольной группе, как при применении гонадотропинов, так и при применении схемы с аГн-РГ. При использовании схемы с аГн-РГ СГЯ развивается чаще. Чаще всего СГЯ развивается у нелеченых больных СПКЯ, реже всего – после клиновидной резекции яичников, однако перспективы наступления у них беременности ниже. Любая хирургическая травма снижает функциональный

резерв яичников. В то же время другие авторы [33] считают, что бедный ответ в программе ЭКО у части прооперированных больных может быть связан не столько с сокращением фолликулярного резерва, сколько с избыточным ослаблением андрогенсекретирующей функции яичников [71].

Известно, что частота встречаемости патологических изменений эндометрия при бесплодии достигает 88%, при неэффективных попытках ЭКО – 77,5% [30]. У женщин с хроническим эндометритом в 37% случаев регистрируются неудачные попытки ЭКО (в среднем три попытки на пациентку) [59].

В предполагаемом фертильном цикле, особенно при проведении стимуляции функции яичников, обоснованно применение эстрогенных препаратов. При этом трансдермальные формы эстрогенов обладают рядом преимуществ перед оральным приемом эстрадиола ввиду высокой по сравнению с оральным приемом биодоступности, создания постоянной концентрации в кровотоке, отсутствия конверсии в неактивные метаболиты и возможности легкого варьирования дозы. Справедливости ради надо отметить, что препараты эстрадиола могут назначаться и на этапе подготовки к фертильному циклу в случаях, когда причиной тонкого эндометрия является овариальная недостаточность. Доза подбирается индивидуально под контролем ультразвукового исследования (величина переднезаднего размера М-эхо). Эстрогены назначаются по 21-дневной схеме, в течение последних десяти дней их сочетают с прогестинами (дидрогестерон 10–20 мг/сут, микронизированный прогестерон 200 мг/сут, раствор прогестерона 1% – 2 мл или 2,5% – 1 мл внутримышечно через день). Реакция эндометрия в индивидуальных случаях значительно отличается, поэтому возможность увеличивать или уменьшать дозу становится принципиальным фактором успеха подготовки эндометрия к фертильному циклу и обуславливает предпочтение в пользу трансдермальных форм.

При нормальной функции яичников применение эстрогенов допускается только в цикле планируемой беременности. Обычно такая необходимость



возникает при стимуляции яичников с помощью кломифена цитрата, обладающего антиэстрогенным свойством.

Чтобы не снизить эффективность стимуляции овуляции, эстрогены рекомендуют принимать не ранее девятого дня цикла при диаметре лидирующего фолликула 14–15 мм. В протоколах программ вспомогательных репродуктивных технологий, использующих агонисты гонадолиберина, назначение препаратов эстрадиола является обязательным [59].

Методы улучшения морфофункционального состояния эндометрия непосредственно в фертильном цикле ограничены, но их разумное применение может повысить успех как спонтанного зачатия, так и программ вспомогательных репродуктивных технологий [125].

Очень важный вопрос о получении беременности у женщин с тяжелыми или некурабельными (необратимыми) изменениями в яичниках. При этом функция яичников, хотя и частично, может быть сохранена или отсутствовать. Для лечения бесплодия, обусловленного перечисленными выше факторами, широко применяется программа донации ооцитов. Показания к донации ооцитов: первичное выпадение функции яичников (агенезии и/или дисгенезии гонад); преждевременное выпадение функции яичников (гипергонадотропная аменорея у женщин моложе 35 лет); преждевременное ятрогенное выпадение функции яичников (гипергонадотропная аменорея у женщин в результате хирургического вмешательства или радиационного или химиотерапевтического поражения гонад); синдром резистентных яичников; поздний репродуктивный возраст женщины; носительство аутосомно-рецессивных болезней; менопауза [1].

Обязательным компонентом программ донации ооцитов является отбор доноров яйцеклеток. Доноры должны быть в возрасте от 18 до 35 лет. Плодовитость доноров должна быть доказана [1].

Доноры яйцеклеток подвергаются КГЯ, как и в программах рутинного ЭКО, а также процедуре забора яйцеклеток, в это время реципиенты готовят к переносу эмбрионов, проводят т.н. гормонозаместительный цикл ремоделирования эндометрия. Самая важная задача, которую необходимо решить в программах

донации ооцитов – это синхронизация полученных ооцитов/эмбрионов с эндометрием реципиента. Перенос эмбрионов осуществляется уже реципиенту. В случае возникновения беременности также нужно поддерживать ее развитие экзогенными стероидными гормонами до срока 7–12 недель [1].

В течение последних двух десятилетий в мировой практике получил достаточно широкое использование метод суррогатного зачатия и рождения детей. Разделяют два вида суррогатного материнства - традиционное, когда яйцеклетка суррогатной матери оплодотворяется спермой биологического отца, и гестационное - когда суррогатная мать не имеет биологической связи с вынашиваемым ею ребенком. В России в настоящее время реализуемы только гестационные программы. Традиционные - самые распространенные в мире - суррогатные программы с инсеминацией суррогатной матери, в России практически неосуществимы.

Показаниями к использованию суррогатной матери являются - отсутствие матки; деформация полости или шейки матки (при врожденных пороках развития или в результате заболеваний); синехии полости матки, не поддающиеся оперативной терапии; экстрагенитальная и генитальная патология, при которых вынашивание беременности противопоказано или невозможно; неудачные повторные попытки ЭКО при неоднократном получении эмбрионов высокого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности; наличие заболеваний, при которых беременность и роды противопоказаны (например, тяжелый порок сердца) [1].

В основе суррогатного материнства лежат те же принципы, что и в циклах с использованием донорских яйцеклеток. Генетическая мать, у которой получают яйцеклетки, проходит цикл ЭКО. Количество переносимых эмбрионов зависит от возраста женщины, у которой получены яйцеклетки и от качества полученных эмбрионов [16].

Процент наступления беременности в циклах с суррогатным материнством главным образом зависит от возраста женщины, у которой получены яйцеклетки. В тех случаях, когда используются донорские яйцеклетки и суррогатная мать,

эффективность лечения является самой высокой в современной репродуктивной медицине, достигая 70-75% [16].

В основе патогенеза бесплодия у большинства инфертильных мужчин лежит снижение сперматогенеза, что часто сопровождается олигоспермией и азооспермией. Однако для успешного проведения оплодотворения необходимо наличие зрелого сперматозоида в эякуляте или яичке. Поэтому еще в начале 90-х годов П.Г. Морозовым было высказано предложение о целесообразности проведения гормональной стимуляции сперматогенеза в процессе подготовки супружеских пар в программах вспомогательной репродукции [72].

В настоящий момент из препаратов для гормональной стимулирующей терапии используются антиэстрогены и гонадотропины хорионический гонадотропин и рекомбинантные препараты лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Кломифен, тамоксифен или гонадотропины могут быть эффективны, только когда уровни ФСГ и ЛГ низкие или находятся в пределах нормы. Поскольку такие состояния в сочетании с олигоспермией широко распространены, на практике используются различные методы гормональной стимуляции в попытке улучшить показатели спермограммы и повысить фертильность [72].

Поиск предикторов наступления беременности в циклах ЭКО (ЭКО/ИКСИ) является актуальнейшей задачей. В частности, в последние годы активно исследуют значение преовуляторного уровня прогестерона в сыворотке крови: повышенный уровень прогестерона в день введения триггера овуляции в программе ЭКО предположительно сопряжен со снижением вероятности наступления беременности, но пороговое значение этого показателя, определяющее возникновение того или иного эффекта, не установлено.

Существуют предикторы наступления беременности в циклах ЭКО, прогностическая ценность которых не вызывает сомнений. К ним относятся возраст и состояние овариального резерва женщин, а также качественная оценка состояния переносимых эмбрионов и функциональное состояние эндометрия [129]. Значимость таких показателей, как длительность бесплодия и его причины,

наличие предшествующих беременностей, количество ранее проведенных циклов ЭКО и число перенесенных эмбрионов, ограничена. Результаты исследований по изучению влияния ожирения и заболеваний органов эндокринной системы на эффективность лечения с использованием ЭКО зачастую противоречивы [5].

Оценку преовуляторного уровня прогестерона в цикле стимуляции суперовуляции с последующим ЭКО (ЭКО/ИКСИ) рекомендуется использовать для оптимизации тактики ведения больных с целью повышения эффективности лечения бесплодия.

В настоящее время нет единого мнения относительно нормативных значений уровня прогестерона в день введения триггера овуляции. Предлагаемые пороговые значения колеблются от 0,9 до 2,0 нг/мл (от 2,86 до 6,36 нмоль/л).

Чаще всего этот уровень складывается из статистического анализа данных, полученных с учетом референсных значений, используемых в конкретной лаборатории; более того, он может иметь популяционные различия. Более низкая частота наступления беременности была обнаружена некоторыми группами исследователей при уровне прогестерона выше 1,5 нг/мл (4,77 нмоль/л) в день введения триггера овуляции [100].

Отсутствует ясность и в вопросе об источнике повышенного уровня прогестерона. В связи с применением в протоколах стимуляции аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ) для подавления эндогенной секреции гонадотропинов, был исключен преждевременный рост уровня прогестерона под влиянием «паразитарных» пиков ЛГ. Некоторые исследователи до сих пор предлагают этот вариант, объясняя его тем, что при применении агонистов Гн-РГ не удается достичь полной десенситизации аденогипофиза, а при использовании антагонистов Гн-РГ могут быть заблокированы не все рецепторы. По данным других авторов, большое количество растущих фолликулов и отсутствие соответствующего ему уровня ЛГ в крови приводят к прерыванию синтеза эстрадиола на этапе конверсии прогестерона в андрогены тека-клетками и к попаданию прогестерона в системный кровоток [116]. При этом должна выявляться взаимосвязь между дозами применяемых гонадотропинов,

использованием ЛГ в протоколе ЭКО, продолжительностью стимуляции суперовуляции, числом растущих фолликулов и уровнем прогестерона в фолликулярную фазу цикла, но данные различных исследователей относительно наличия такой взаимосвязи расходятся. На роль возможного источника повышенного уровня прогестерона в крови предлагали надпочечники, которые, по мнению некоторых авторов, синтезируют его из-за нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси под действием высокого уровня эстрадиола, продуцируемого большим количеством растущих фолликулов. Но данная версия не была доказана [160].

Концентрация прогестерона в день введения триггера овуляции может использоваться как предиктор наступления беременности в цикле ЭКО. Определено пороговое значение уровня прогестерона в день введения овуляторной дозы ХГЧ - 4,82 нмоль/л.

Выявление повышенного преовуляторного уровня прогестерона у пациенток старше 30 лет в цикле стимуляции суперовуляции с последующим ЭКО (ЭКО/ИКСИ) может быть основанием для обсуждения вопроса об отмене переноса эмбрионов в полость матки и криоконсервации всех жизнеспособных эмбрионов (с планированием переноса криоконсервированных эмбрионов в последующих циклах) [56].

Преждевременное повышение уровня прогестерона в сыворотке крови выявляют при проведении 12,4-52,3% циклов стимуляции суперовуляции. Показано, что оно не оказывает воздействия на качество получаемых ооцитов и эмбрионов [106]. Влияние его на рецептивность эндометрия и, как следствие, на исход лечения в программах ЭКО остается спорным. Одни исследователи считают, что высокий уровень прогестерона в конце фолликулиновой фазы цикла никак не сказывается на частоте наступления беременности, другие придерживаются мнения о положительном эффекте таких изменений в гормональном профиле [56]. Но все же большинство авторов указывают на то, что под влиянием высокого преовуляторного уровня прогестерона снижается эффективность лечения [104, 144, 145]. V.C.Y.Lee и соавт. показали, что и в

естественном цикле при переносе криоконсервированных эмбрионов неудачи значительно чаще встречаются среди тех женщин, у которых за 2 дня до пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) отмечают повышенное содержание прогестерона в сыворотке крови [147].

К сожалению, на сегодняшний день проведение ВРТ сопряжено с рядом проблем. В частности, отсутствие единого взгляда на принципы диагностики и терапии бесплодия приводит к неоправданным задержкам пациентов на разных этапах обследования и лечения, что увеличивает стрессовую нагрузку на пациентов и, в конечном счёте, негативно отражается на результатах лечебных мероприятий.

Именно поэтому необходима выработка единой тактики преодоления бесплодия, превращение акушеров-гинекологов амбулаторного звена и специалистов клиник ЭКО в команду единомышленников, создание чётких организационных и профессиональных взаимосвязей между амбулаторными медицинскими центрами, гинекологическими стационарами и клиниками ЭКО. Описанные мероприятия позволят качественно повысить эффективность лечения бесплодия [76].

### **1.3. Эффективность ЭКО**

По данным, опубликованным в докладах Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE), в Европе ежегодно отмечается рост использования ВРТ (886 случаев на 1 млн населения в 2007 г., 947 случаев - в 2008 г. и 1067 - в 2009 г.).

В то же время частота наступления беременности остается практически неизменной и, согласно отчету ESHRE за 2009 г., составляет в среднем 32,9% для ЭКО и 32,0% для ЭКО/ИКСИ [90, 91].

По данным Европейской ассоциации репродуктологов в Европе на сегодняшний день существует более 580 клиник, занимающиеся проблемами бесплодия, в которых проводится более 290 000 циклов ВРТ в год, из них 25,5%

заканчиваются родами. В США в 430 клиниках ЭКО проводится более 110000 циклов в год с частотой наступления беременности в среднем 32,5%.

В России на сегодняшний день зарегистрировано несколько десятков медицинских учреждений, в которых используются методы ВРТ и проводится до 10000 циклов ВРТ в год, при этом частота наступления беременности составляет около 26% [69]. В тоже время следует отметить, что успех ЭКО во многом зависит от причин бесплодия [69].

К сожалению, при ЭКО далеко не всегда удастся получить ооциты надлежащего качества, а затем добиться наступления беременности и рождения ребенка. Эффективность ЭКО, под которой понимают частоту наступления беременности, в настоящее время не превышает 35-40%, при этом около трети всех беременностей прерываются на ранних сроках. Причины отрицательных результатов часто остаются неизвестными [77].

Форма предшествующего бесплодия оказывает влияние на качество ооцитов, их способность к оплодотворению [100], морфологические характеристики эмбрионов, их дробления и развития [109], наступление беременности, особенности ее течения и осложнений [65].

По данным исследований, сравнивавших эффективность ЭКО или ИКСИ, наиболее неблагоприятными в плане рождаемости являются трубный фактор бесплодия и мужская инфертильность. По данным Donckers и соавт. уровень рождаемости при мужском факторе составил 38%, при трубном факторе - 29%. Несколько выше были результаты при бесплодии в следствие невыявленных причин - 53%. Наиболее высокие показатели рождаемости были зафиксированы в парах с овуляторными нарушениями [101].

Необходимо отметить, что успешность программ ЭКО в первую очередь зависит от состояния здоровья женщины и её возраста.

В настоящее время доля женщин в возрасте старше 40 лет, проходящих процедуру ЭКО или ИКСИ составляет порядка 25% [90]. При этом доказано, что эффективность ВРТ у женщин в возрасте до 35 лет гораздо выше, чем в позднем репродуктивном возрасте. Имеется множество исследований, в которых

говорится, что частота родов у женщин старшего возраста после ЭКО колеблется в пределах 20-30% [91, 105]. По данным S. Armstrong эффективность ЭКО у женщин старше 40 лет составляет всего 13,7% на цикл [88].

Не так давно было проведено несколько крупных исследований, оценивавших исходы ЭКО у пациентов старших возрастных групп. По их результатам было отмечено, что рождаемость в начатом цикле женщин старше 40 лет в среднем составляет 8-10%. Примечательно, что при стратификации этих исследований на возрастные интервалы, отмечается достоверное снижение уровня рождаемости с каждым дополнительным годом [110].

В исследовании, проведенном в Великобритании (также оценивавшем уровень рождаемости после ЭКО) было отмечено, что у пациенток в возрасте 38-39 лет он составил 19,2% на цикл, в возрасте 40-42 года он упал до 12,7%, в возрасте 43-44 лет - 5,1%. При возрасте женщин старше 45 лет уровень рождаемости был минимальным и составил всего 1,5% [111].

Низкая эффективность у женщин старшего возраста обусловлена в первую очередь старением организма. Старение - это накопление утери функций в различных органах и тканях. Естественная фертильность человека снижается с возрастом матери, что является основным ограничивающим фактором успеха программ ЭКО.

Старение ооцитов приводит к нарушению функционального состояния митохондрий в ооплазме, включая повышение плотности матрикса митохондрий, высокий уровень повреждений мтДНК и высокий уровень повреждений митохондриальных мембран [83], при этом снижается уровень синтеза АТФ и метаболических реакций в электротранспортной цепи [102]. Показано, что накопление делеции мтДНК4977 является одним из маркеров старения [161]. Накопление мутаций и снижение эффективности репарации ДНК приводят к характерным для старения нарушениям качества ооцитов и снижению потенциала развития эмбрионов [53].

Именно поэтому в настоящее время активно совершенствуются протоколы стимуляции супер овуляции с учетом индивидуальных особенностей пациенток.



Доказано, что эффективность программы ЭКО увеличивается с количеством аспирированных преовуляторных ооцитов, приобретенных в ходе индукции суперовуляции. Частота наступления беременности увеличивается в тех ситуациях, когда при пункции фолликулов аспирируется более 5 яйцеклеток. Предполагают, что данный факт ассоциирован с возможностью выбора для имплантации качественных эмбрионов. Согласно исследованию R. Edwards, в среднем при переносе одного эмбриона частота наступления беременности равна 15%, двух – 23%, трех и более – свыше 30% [28].

Примечательно, что на результаты ЭКО влияет не только возраст матери, но и возраст отца. Morris и соавт. в своем исследовании показали, что повреждения ДНК сперматозоидов были тесно ассоциированы с возрастом мужчин от 29 до 44 лет [158]. В другом исследовании, изучавшем исходы ИКСИ у пар, где возраст отцов превышал 40 лет, была выявлена высокая фрагментация ДНК сперматозоидов, так же было показано, что увеличение повреждений ДНК спермы негативно влияет на раннее эмбриональное развитие и последующую имплантацию [135].

Чаще всего неудачи ЭКО обусловлены качеством эмбрионов и нарушениями имплантации. Считается, что в основе нарушения имплантации лежит изменения эндометрия на молекулярно-клеточном уровне. Одной из потенциальных причин имплантационных потерь является тромбофилия, однако результаты обследования пациенток с неудачами ЭКО и ранними потерями беременности противоречивы [2, 41].

Как указывают Э.К. Айламазян, полиморфизм генов детерминирующих тромбофилии, обнаруживают и у здоровых пациенток, соматический и акушерский анамнез которых не отягощен [2]. А.Д. Макацария и другие авторы указывают, что тромбофилия, как фактор неудачи ЭКО была обнаружена у 90% пациенток [21].

По мнению ряда ученых, единичные генетические маркеры предрасположенности к тромбофилиями не так значительны для нарушения

имплантации при физиологически протекающей беременности. Более важно сочетание нескольких факторов при проведении программы ЭКО [130].

Неудачи ЭКО в 70% ассоциированы с патологией эндометрия [13, 41]. Соответственно дальнейший прогресс в решении проблемы повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий невозможен без комплексной оценки состояния эндометрия, от которого зависит не только наступление, но и продолжение беременности [26].

Доброкачественные гиперплазии и полипы эндометрия, а также хронические эндометриты у женщин, страдающих бесплодием, являются сегодня одной из ведущих причин неудачных попыток ЭКО при хорошем качестве полученных эмбрионов [3, 24, 64]. Традиционно применяемое ультразвуковое исследование (УЗИ), аспирационная биопсия эндометрия, микробиологическое исследование материала, взятого из цервикального канала и др.) не всегда дает объективную информацию о состоянии слизистой оболочки полости матки [64, 85].

Подготовка пациенток к процедуре ЭКО с учетом морфофункционального состояния эндометрия увеличивает общую эффективность лечения бесплодия на 11,4%, составляя 33,7%, эффективность при первой попытке возрастает в 1,7 раза, составляя 32,5% [54].

Метод ЭКО, в его обычном варианте имеет весьма ограниченные возможности у бесплодных супружеских пар, инфертильность которых обусловлена крайне низкими количественными и качественными показателями спермограммы мужа, ведущими к неспособности сперматозоидов пенетрировать zona pellucida и оолемму ооцита и, таким образом, к невозможности оплодотворения in vitro [69]. Решение данных проблем было найдено при создании ИКСИ.

По данным отчета Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) о клиническом использовании PESA в сочетании с ICSI в центрах мира, такие показатели как доля интактных после инъекции ооцитов, доля нормально оплодотворенных ооцитов и частота циклов с положительным

уровнем ХГ после переноса эмбрионов составляют 92,0%, 51,1% и 29,2%, соответственно. Аналогичные показатели в TESA/ICSI циклах составляют 89,7%, 52,5% и 32,8%. Для сравнения в циклах ICSI со сперматозоидами, полученными из эякулята, частота беременности составляет 28,0% [69].

Несмотря на хорошие результаты использования ICSI при терапии бесплодия, обусловленного мужским фактором, следует отметить особое значение генетического скрининга бесплодных пациентов, так как многими исследованиями доказано, что мужчины с тяжелыми формами олигоастенотератозооспермии даже при нормальном кариотипе входят в группу высокого риска как носители различных генетических дефектов в половых клетках. Помимо прочего сам метод ICSI имеет потенциальный генетический риск из-за возможного нарушения мейотического веретена [125].

Согласно данным экспертов Европейской урологической ассоциации (EAU, 2013), анализируя имеющиеся работы в этой области, дети, рожденные после оплодотворения по методу ИКСИ, подвержены более высокому риску хромосомных аберраций *de novo* (в три раза по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем) и наследуемых структурных хромосомных аномалий. Процедура ЭКО ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых, скелетно-мышечных, мочеполовых и желудочно-кишечных патологий и заболеваний центральной нервной системы, в частности, детского церебрального паралича [6].

Учитывая, что частота рождения детей с хромосомными аномалиями у бесплодных мужчин в 10 раз выше [159], в случае наступления беременности после проведения ICSI рекомендуется проводить пренатальную диагностику.

Важным этапом в развитии цепи профилактических мероприятий в области репродуктивной медицины стала разработка преимплантационной диагностики (ПД) как альтернативы пренатальной диагностике для пар с высоким риском передачи генетических нарушений потомству, благодаря чему появилась возможность наиболее раннего исследования эмбриона на наличие распространенных форм хромосомной патологии.

В современных условиях ПД широко используется в репродуктивной медицине в качестве важного элемента традиционной программы ЭКО и представляет собой технологию для выявления эмбрионов с генетическими нарушениями до их переноса в полость матки женщины [38].

ПД позволяет осуществить селекцию генетически полноценных эмбрионов, что в клинической практике ВРТ приводит к увеличению потенциала имплантации, сокращению частоты потери беременности и возрастанию вероятности рождения здорового ребенка у супружеских пар, прибегающих к вспомогательным методам репродукции [142].

Еще одна проблема, сопряжённая с применением ВРТ - это довольно частые неблагоприятные исходы беременности. Течение беременности, полученной в результате применения ЭКО, нередко заканчивается невынашиванием беременности (самопроизвольным абортom или преждевременными родами). Частота преждевременных родов (ПР) составляет 10,0-30,0%, а перинатальная заболеваемость и смертность при данной патологии наблюдается почти у каждого второго новорожденного. Согласно данным литературы, ПР могут быть обусловлены нарушениями гормональной функции плаценты, иммунными расстройствами, изменениями микроциркуляции в маточно-плацентарном комплексе [49].

С целью повышения результативности ВРТ необходимо расширение спектра обследования пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе перед проведением повторной попытки.

Требуется активное выявление ХЭ клиническими, инструментальными (УЗИ, дополненное доплерометрией) и морфологическим методами. Лечение пациенток с ХЭ должно быть комплексным. В связи с инвазивностью морфологического исследования эндометрия и достаточно высокой чувствительностью клинико-аппаратного метода исследования при дополнении его УЗДГ для контроля эффективности лечения можно ограничиться проведением УЗИ с доплерометрией и только в сомнительных случаях необходима биопсия эндометрия.

В связи с высокой встречаемостью тромбофилий, как наследственных, так и приобретенных, всем пациенткам с неудачами ЭКО, особенно имеющим эмбрионические потери, необходимо расширенное обследование системы гемостаза: коагулограмма, агрегатограмма, ВА, наследственные тромбофилии. Своевременная коррекция и наблюдение в динамике за состоянием в системе гемостаза позволяет пациенткам благоприятно выносить беременность [18].

Еще одной проблемой, встречающейся на пути специалистов является то, что у некоторых пациенток в программах ЭКО получают мало ооцитов, и в ряде случаев, если клетки не удается получить, программу прерывают. Малое количество ооцитов (менее 3-5 клеток) и неравноценность их по качеству (незрелые ооциты, нарушение структуры клеток) может быть причиной сбоев на этапе оплодотворения. При этом выбор эмбрионов для переноса в полость матки представляет определенные трудности. Часто возникает необходимость переноса в более ранние сроки, на 2-3 сутки культивирования (до стадии бластоцисты) [33,46].

По данным статистики, пациентки со слабым ответом на стимуляцию составляют около 1/3 всех пациенток программ ЭКО. В данной группе женщин частота наступления беременности наиболее низкая и составляет от 7,6 до 17,5%. При этом в 12-30% проведение программы ЭКО может быть прекращено из-за отсутствия ооцитов или эмбрионов, пригодных для переноса. Как правило, наиболее часто слабый ответ яичников в программе ЭКО наблюдается у женщин старшего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом. Однако в ряде случаев слабый ответ возможен и у пациенток молодого возраста [46,69].

Под термином “овариальный резерв” понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой [33,76]. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от многих факторов, влияющих как на

количественные параметры фолликулярного аппарата, так и на регуляцию фолликулогенеза. Таким образом, овариальный резерв является важнейшей составляющей репродуктивного потенциала [46, 64].

Для оценки овариального резерва проводят гормональное обследование на 2-3 день цикла (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, АМГ) и ультразвуковое исследование органов малого таза. Цифры ФСГ от 3 до 8 МЕ/л предполагают хороший овариальный резерв и адекватный ответ яичников на стимуляцию в программе ЭКО. Повышение ФСГ может быть предиктором слабого ответа. В ряде случаев у молодых женщин на фоне нормальных цифр ФСГ возможно скрытое снижение овариального резерва, выявляемое только по низкому уровню АМГ. Другим критерием овариального резерва является объем яичников и количество фолликулов, определяемое при УЗИ на 2-4 день цикла. Наличие менее 5 фолликулов диаметром до 10 мм расценивается как косвенный признак сниженного овариального резерва [33,76].

Наряду с перечисленными методами существуют дополнительные тесты, позволяющие уточнить функциональное состояние яичников - определение ингибина В, тесты с гонадотропинами (гонадотропин-рилизинг гормоном). Однако, как правило, функциональные тесты, являясь дорогостоящими и создающими нагрузку на работу яичников, не вносят значимый вклад в диагностику и зачастую приводят к появлению функциональных кист.

Как правило, под старшим репродуктивным возрастом понимают возраст 35-37 лет и старше. С увеличением возраста женщины, уменьшается запас яйцеклеток в яичниках [91]. Наличие регулярного менструального цикла не является достоверным признаком нормального запаса яйцеклеток и способности к зачатию, а отражает лишь гормональную функцию яичников. Снижение репродуктивного потенциала может появиться гораздо раньше возраста менопаузы [63, 64].

Возрастные изменения в структуре яичников сопровождаются не только уменьшением количества яйцеклеток, но и снижением их качества. У пациенток в

возрасте после 35 лет повышена частота несостоятельных ооцитов. Эмбрионы, полученные при оплодотворении таких ооцитов, чаще имеют генетические нарушения [105]. Вследствие этого - низкая частота имплантации, снижение эффективности программы ЭКО и более высокая частота самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках [110,111].

Причинами слабого ответа у женщин молодого возраста может быть изначально неблагоприятный фон для стимуляции: снижение овариального резерва из-за операций на органах малого таза, особенно неоднократных резекций яичников по поводу кист различной этиологии, эндометриоза, ПКЯ [88,91]. Наличие осложнений в виде спаечного процесса в малом тазу, которое способствует нарушению кровотока и также может влиять на функционирование яичников. Следует добавить, что в процессе стимуляции, например, применение недостаточного количества лекарств у женщин с избыточной массой тела, вызывает слабый ответ яичников. Реже неадекватный ответ на стимуляцию связан с особенностями генетической структуры рецепторов ФСГ, слабо чувствительных к экзогенным гонадотропинам.

Слабый ответ в программе ЭКО у пациенток молодого и старшего репродуктивного возраста в разной степени влияет на эффективность программы ЭКО. Это связано с качеством ооцитов. При одинаковом количестве ооцитов и эмбрионов эффективность программы у пациенток молодого возраста будет выше [105]. Таким образом, слабый ответ на стимуляцию можно предполагать в следующих случаях: пациентка старше 37 лет; уровень ФСГ на 2-3 день цикла более 10 МЕ/л; количество антральных фолликулов при УЗИ на 2-4 день цикла менее 5; уровень АМГ <1 нг/мл; избыточный вес (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>); операции на яичниках в анамнезе; плохой ответ на стимуляцию в предыдущих программах [46,64].

Непосредственно в программе ЭКО о слабом росте фолликулов будет свидетельствовать определение при УЗИ менее 4 доминантных фолликулов после 6 дней стимуляции гонадотропинами с дозами ФСГ 300 МЕ [46, 62, 64].

Неудачная попытка ЭКО - это не только вопрос существенных и безрезультатных финансовых затрат, но и необходимость последующей психологической и медицинской реабилитации женщины. Причиной же подобных неудач зачастую является недостаточное обследование пациентки на подготовительном этапе или нерациональный выбор протокола [76, 80]. Именно поэтому для эффективного выполнения процедур ВРТ должна быть проведена тщательная подготовка, продумано ведение таких пациентов.

Таким образом, ВРТ позволяют стать родителями тем людям, для которых несколько десятилетий назад это было бы невозможным, однако для эффективности процедуры требуется тщательная подготовка и выбор протоколов в зависимости от имеющейся патологии.



## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы № 67 Департамента здравоохранения г. Москвы, Медицинского Женского Центра г. Москвы и ООО Центр восточной медицины «Дипломат клиник» г. Москвы.

#### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

В работе представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 103 женщин репродуктивного возраста от 20 до 44 лет, включая группу контроля, из них 48 пациенток были включены в исследование и имели в анамнезе первичное или вторичное бесплодие, а также неудачные попытки ЭКО и пациентками, планирующими повторную попытку ЭКО после обследования и лечения.

В зависимости от репродуктивного возраста все пациентки были распределены на 2 клинические группы:

**I группа** - 22 пациенток ( $n=22$ ) среднего репродуктивного возраста (СРВ) от 25 до 34 лет. (средний возраст  $28,12 \pm 1,96$  лет)

**II группа** - 26 пациенток ( $n=26$ ) позднего репродуктивного возраста (ПРВ) от 35 до 44 лет. (средний возраст  $38,57 \pm 0,39$  лет)

**III группа (сравнения)** - 25 пациенток ( $n=25$ ) в возрасте от 25 до 45 лет с неэдокринными формами женского бесплодия (трубный фактор, мужской фактор). (средний возраст  $31,13 \pm 0,95$  лет)

**IV группа (контрольная)** - 30 относительно здоровых женщин ( $n=30$ ) в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст  $31,13 \pm 0,95$  лет) с регулярным овуляторным менструальным циклом длительностью 28 - 30 дней, с наличием беременностей в анамнезе, которые заканчивались рождением живых доношенных детей, с отсутствием осложненного акушерско гинекологического анамнеза и тяжелой соматической патологии.

**Критериями включения** явились: женщины, страдающие эндокринными формами бесплодия в возрасте от 25 до 44 лет с нарушением состояния репродуктивной системы по форме (НЛФ, ановуляция, аменорея) и (гиперэстрогенному, гипопрогестероновому, гипоэстрогенному, гиперандрогенному) типу нарушений репродуктивной системы.

**Критериями не включения в основные группы исследования были:** наличие других форм бесплодия, а именно: трубный фактор бесплодия (состояние после одно-, двусторонней тубэктомии, непроходимость маточных труб, подтвержденная гистеросальпингографией), абсолютный фактор мужского бесплодия (аспермия, азооспермия).

**Критериями исключения** из исследования были: тяжелые соматические заболевания (ИБС, стенокардия, ХПН, Хроническая печеночная недостаточность), тяжелая форма тромбофилии (тромбозы в анамнезе), наличие таких эндокринопатий как, сахарный диабет в стадии де- и субкомпенсации, тяжелая патология щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз).

Обследование бесплодной супружеской пары проводилось поэтапно, согласно общепринятым мировым стандартам.

На первом этапе клинического обследования особое внимание уделяли изучению анамнеза, данным общего осмотра и объективного обследования.

Учитывались: возраст, время и порядок появления жалоб и симптомов заболевания, семейный анамнез, перенесенные заболевания в детстве и пубертатном периоде. Анализировали особенности проведенных общих и гинекологических оперативных вмешательств: доступ, объем, течение послеоперационного периода и травмы. Обращали внимание на наличие сопутствующих соматических заболеваний. Акцентировали внимание на состояние менструальной и генеративной функции. Время наступления менархе, регулярность менструального цикла, длительность и характер менструаций.

Особенности половой жизни: с какого возраста началась, количество половых партнеров, какой брак по счету, сколько лет в браке. При оценке детородной функции учитывалось число, течение и исход беременностей (роды,

аборты, синдром потери плода). Собирались данные анамнеза о количествах попыток ЭКО, с позитивными и негативными результатами. Течение родов, послеродового периода, наличие возможных осложнений, пол, масса и рост плода. При наличии самопроизвольных и/или искусственных аборт в анамнезе уточняли течение послеабортного периода, появление осложнений.

Особое внимание уделялось гинекологическим заболеваниям, время начала заболевания, длительность, течение, исход, методы лечения. Так же уточняли наличие наследственной предрасположенности к нарушению репродуктивной функции, наличие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

Проводился сбор анамнестических данных супруга пациентки. Оценивали: возраст, состояние здоровья, наличие острых или хронических соматических заболеваний, перенесенные урологические и/или венерические заболевания, наличие профессиональных вредностей, вредных привычек. При выявлении соматических, урологических и/или венерических заболеваний, проводилось обследование и предварительное лечение у соответствующего специалиста.

После подробного изучения анамнестических данных, приступали к объективному обследованию. Общий осмотр включал: определение типа телосложения, состояние кожных покровов (гирсутизм, акне, стрии, участки гиперпигментации), развитие вторичных половых признаков. Для оценки физического развития пациенток, проводилось антропометрическое исследование. Для этого использовались следующие параметры: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле – масса, кг / рост, м<sup>2</sup> (G. Breu, 1978). Также проводили осмотр и пальпацию молочных желез с определением характера отделяемого из сосков, степень развития оценивали по шкале Tanner.

Гинекологическое обследование включало предварительный осмотр наружных половых органов с оценкой развития вторичных половых признаков. При осмотре стенок влагалища и шейки матки в зеркалах, обращали внимание на наличие патологических процессов. Для оценки уровня эстрогенной насыщенности проводили тесты функциональной диагностики (симптом

«зрачка», симптом натяжения шеечной слизи). При бимануальном вагинальном и ректоабдоминальном исследовании определяли положение, размеры, форму, консистенцию, подвижность и болезненность тела матки при пальпации, размеры и наличие патологических образований в области придатков, а также наличие и степень выраженности спаечного процесса в малом тазу.

При изучении наследственного анамнеза и предрасположенности к нарушению репродуктивной функции нами было выявлено, что у ближайших родственников пациенток I группы чаще встречались эндокринопатии в 22,7%, невынашивание беременности в 9,1% случаев. Во II группы ПРВ (по сравнению с группой контроля) достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще встречались гинекологические заболевания дисгормонального характера – 23,1% и патология со стороны сердечно-сосудистой системы – 34,6%. В семьях пациенток I и II группы в 22,2% и в 3,9% наблюдений семейный анамнез был отягощен по бесплодию, что достоверно ( $p < 0,01$ ) отличалось как от основной группы, так и контрольной. Остальные экстрагенитальные заболевания встречались в семьях у малого количества пациенток и по частоте не имели отличий от общепопуляционных показателей здоровых женщин.

Большой интерес представляла сравнительная оценка соматического состояния пациенток. Как видно из данных таблицы 2, среди перенесенных заболеваний во всех группах пациенток преобладали детские инфекционные заболевания – 21 (95,5%), 25 (96,2%), 24 (96%), 28 (93,3%), соответственно, среди которых чаще встречались ветряная оспа, краснуха, эпидемический паротит и корь. Наиболее распространенными у пациенток трех клинических групп явились болезни органов дыхания - у 8 (36,4%) пациенток I группы и у 8 (30,7%) больных II группы, патология органов мочевыделительной системы - у 8 (36,4%) и у 12 (46,2%), соответственно. Таким образом, все выявленные нами заболевания были в стадии компенсации и не являлись противопоказанием для лечения бесплодия (табл. 1).

Таблица 1

## Структура экстрагенитальной заболеваемости обследованных больных

| Нозологическая форма                                 | Группа I<br>СРВ<br>(n = 22) |       | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26) |       | Группа III<br>сравнения<br>(n=25) |     | Группа<br>контроля<br>(n=30) |       | Достовер.<br>различий |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|------------------------------|-------|-----------------------------------|-----|------------------------------|-------|-----------------------|
|                                                      | Абс                         | %     | Абс                          | %     | Абс                               | %   | Абс                          | %     |                       |
| <b>Детские<br/>инфекционные<br/>заболевания</b>      | 21                          | 95,5% | 25                           | 96,2% | 24                                | 6%  | 28                           | 93,3% | -                     |
| <b>Заболевания сердечно-<br/>сосудистой системы</b>  | 2                           | 9,1%  | 5                            | 19,2% | 2                                 | 8%  | 3                            | 0%    | -                     |
| Гипертоническая<br>болезнь                           | 1                           | 4,5%  | 3                            | 11,5% | 1                                 | 4%  | -                            | -     | 1-3*                  |
| ВСД по<br>гипотоническому типу                       | 2                           | 9,1%  | 1                            | 3,8%  | 1                                 | 4%  | 3                            | 10%   | -                     |
| <b>Варикозная болезнь</b>                            | 2                           | 9,1%  | 5                            | 19,2% | 5                                 | 20% | -                            | -     | 1-3**                 |
| <b>Заболевания<br/>дыхательной системы</b>           | 8                           | 36,4% | 8                            | 30,7% | 7                                 | 8%  | 6                            | 20%   | -                     |
| Хронический тонзиллит                                | 8                           | 36,4% | 7                            | 26,9% | 7                                 | 8%  | 4                            | 3,3%  | 2-3*                  |
| Хронический бронхит                                  | 1                           | 4,5%  | 1                            | 3,8%  | 5                                 | 20% | 1                            | 3,3%  | -                     |
| Пневмония                                            | 1                           | 4,5%  | 1                            | 3,8%  | 2                                 | 8%  | 1                            | 3,3%  | -                     |
| <b>Заболевания органов<br/>пищеварения</b>           | 5                           | 2,7%  | 5                            | 57,7% | 4                                 | 6%  | 4                            | 13,3% | 1-2**<br>1-3****      |
| <b>Заболевания<br/>мочевыделительной<br/>системы</b> | 8                           | 36,4% | 12                           | 46,2% | 6                                 | 4%  | 3                            | 10%   | 1-3**<br>2-3**        |
| Хронический цистит                                   | 7                           | 31,8% | 9                            | 34,6% | 5                                 | 0%  | 2                            | 6,7%  | 1-3**<br>2-3*         |
| Хронический<br>пиелонефрит                           | 2                           | 9,1%  | 1                            | 3,8%  | 1                                 | 4%  | 1                            | 3,3%  | -                     |
| Мочекаменная болезнь                                 | -                           | -     | 1                            | 3,8%  | -                                 | -   | -                            | -     | -                     |
| <b>Нарушение функции<br/>органа зрения (миопия)</b>  | 4                           | 18,2% | 9                            | 34,6% | 7                                 | 8%  | 4                            | 3,3%  | 1-3*                  |
| <b>ВСЕГО:</b>                                        | 21                          | 94,6% | 25                           | 96,1% | 24                                | 6%  | 28                           | 36,7% | 1-3****<br>2-3****    |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p<0.05$ ,  $p<0.01$  и  $p<0.001$ , соответственно.

Эндокринопатии, выявленные у 15 (68,2%) и у 15 (57,7%), соответственно.

Несмотря на практически одинаковую частоту встречаемости патологии

эндокринной системы хотелось бы отметить, что в группе женщин ПРВ преобладал гипотиреоз, диагностированный у 6 (23,07%), в то время как у женщин СРВ зафиксирована гиперфункция эндокринных желез: гипертиреоз - у 3 (13,6%) и гиперпролактинемия - у 11 (50%). Что касается гиперпролактинемии, то в большинстве случаев она носила функциональный (транзиторный характер), что, по всей видимости, являлось результатом стресса. Следует отметить, что при опросе все пациентки с патологией щитовидной железы указывали на наличие данного заболевания в анамнезе, а на момент обследования и в процессе дальнейшего лечения, эти лица находились под динамическим наблюдением врача эндокринолога и получали коррегирующую терапию (табл. 2).

**Таблица 2**

**Нарушения эндокринной системы**

| Нозологическая форма        | Группа I<br>СРВ<br>(n = 22) |       | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26) |        | Группа III<br>сравнения<br>(n=25) |     | Группа<br>контроля<br>(n=30) |     | Достовер.<br>различий            |
|-----------------------------|-----------------------------|-------|------------------------------|--------|-----------------------------------|-----|------------------------------|-----|----------------------------------|
|                             | Абс                         | %     | Абс                          | %      | Абс                               | %   | Абс                          | %   |                                  |
| <b>Эндокринопатии</b>       | 5                           | 22,7% | 15                           | 57,7%  | 5                                 | 20% | 3                            | 10% | <b>1-3***<br/>2-3***</b>         |
| Нарушение жирового обмена   | 6                           | 27,3% | 10                           | 38,5%  | 5                                 | 20% | 3                            | 10% | -                                |
| Патология щитовидной железы | 5                           | 22,7% | 6                            | 23,07% | 3                                 | 12% | -                            | -   | <b>1-3**<br/>2-3**</b>           |
| гипотиреоз                  | 2                           | 9,1%  | 6                            | 23,07% | 3                                 | 12% | -                            | -   | <b>1-3**</b>                     |
| гипертиреоз                 | 3                           | 13,6% | -                            | -      | 2                                 | 8%  | -                            | -   | <b>1-2*<br/>2-3*</b>             |
| Гиперпролактинемия          | 11                          | 50%   | 7                            | 26,9%  | 3                                 | 12% | -                            | -   | <b>1-2*<br/>1-3**<br/>2-3***</b> |
| транзиторная                | 10                          | 45,5% | 6                            | 23,07% | 2                                 | 8%  | -                            | -   | <b>1-3**</b>                     |
| перманентная                | 1                           | 4,5%  | 1                            | 3,8%   | 1                                 | 4%  | -                            | -   | <b>2-3***</b>                    |
| <b>ВСЕГО:</b>               | 15                          | 68,2% | 15                           | 57,7%  |                                   | 0%  |                              |     |                                  |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.

Изучение менструальной функции проводилось с оценкой возраста менархе,

длительности менструального цикла, длительности менструации, а также формы нарушения менструального цикла. Средний возраст наступления менархе достоверно не отличался в трех группах с бесплодием  $13,34 \pm 0,16$  лет,  $13,13 \pm 0,21$  лет и  $13,17 \pm 0,21$  и в группе контроля -  $13,17 \pm 0,16$  лет. Как среди пациенток I группы с бесплодием, так и II группы, нарушения менструальной функции встречались практически с одинаковой частотой - у 25 (96,2%) и у 20 (90,9%) больных, а в группе женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия - у 10 (40%), соответственно. Менструальный цикл 28-30 дней наблюдался лишь у 1 (3,8%) женщины II группы и у 3 (13,6%) обследуемых I группы. Продолжительность нарушений менструальной функции по группам варьировала от 1 до 10 лет, составляя в среднем  $5,70 \pm 1,36$  лет. У пациенток группы СРВ в абсолютном большинстве наблюдался гипоменструальный синдром (68,2%) преимущественно в виде опсоменореи (увеличение интервала между менструациями более 35 дней) – 9 (40,9%), вплоть до развития аменореи (отсутствие менструации сроком более 6 месяцев) в 2 (9,1%) случаев. Жалобы на дисменорею предъявляли 13 (59,1%) больных. Данные проявления дисфункции отмечались практически с менархе, в среднем -  $7,75 \pm 2,24$  лет. Средняя продолжительность цикла в данной группе составила  $35,81 \pm 1,73$  дней, а продолжительность менструации варьировала от 3 до 8 дней и в среднем составила  $5,18 \pm 0,19$  дня. Большая доля пациенток группы ПРВ, отмечали появление первых нарушений приблизительно с 35 лет (76,6%), а длительность их в среднем составила  $2,74 \pm 2,72$  лет. При этом, основными проявлениями менструальной дисфункции в данной группе явились нарушения в виде аномальных маточных кровотечений (73,1%), которые у 8 (30,7%) пациенток протекали по типу метроррагии (ациклические кровянистые выделения), у 7 (26,9%) по типу меноррагии (длительные обильные менструации), а у 3 (11,5%) имелось сочетание мено- и метроррагии. Симптомы предменструального синдрома (ПМС) беспокоили 6 (23,1%) женщин. Продолжительность менструального цикла в данной группе составила  $26,57 \pm 0,45$  дней ( $p < 0,001$ ). Длительность менструации колебалась от 3 до 10 дней, в среднем  $5,43 \pm 0,18$  дней.

В группе пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия длительность менструального цикла составила  $30,64 \pm 1,43$ , гипоменструальный синдром 12 (48%), гиперменструальный синдром – 9(36%), соответственно, так как в клинической группе женщины от 25 до 45 лет (табл. 3).

**Таблица 3**

**Характеристика менструальной функции обследованных женщин**

| Параметры                                       | Группа I<br>CPB<br>(n = 22) | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26) | Группа III<br>сравнения<br>(n=25) | Группа<br>контроля<br>(n=30) | Достовер.<br>различий       |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| <b>Возраст менархе (лет)</b>                    | 13,13 $\pm$ 0,21            | 13,34 $\pm$ 0,16             | 13,17 $\pm$ 0,21                  | 13,17 $\pm$ 0,16             | -                           |
| <b>Длительность менструального цикла (дней)</b> | 35,81 $\pm$ 1,73            | 26,57 $\pm$ 0,45             | 30,64 $\pm$ 1,43                  | 28,21 $\pm$ 0,27             | 1-2****<br>1-3*<br>2-3****  |
| <b>Длительность менструации, (дней)</b>         | 5,18 $\pm$ 0,19             | 5,43 $\pm$ 0,18              | 5,88 $\pm$ 0,34                   | 5,04 $\pm$ 0,20              | -                           |
| <b>Гиперменструальный синдром (%):</b>          | 6 (27,3%)                   | 19 (73,1%)                   | 9 (36%)                           | -                            | 1-2****<br>1-3****<br>2-3** |
| меноррагии (%)                                  | 1 (4,5%)                    | 7 (26,9%)                    | 4 (16%)                           | -                            | 1-2*<br>1-3**               |
| метроррагии (%)                                 | 3 (13,6%)                   | 8 (30,7%)                    | 3 (12%)                           | -                            | 1-2****<br>1-3****          |
| менометроррагии (%)                             | 2 (9,1%)                    | 3 (11,5%)                    | 3 (12%)                           | -                            | 1-3*                        |
| <b>Гипоменструальный синдром (%):</b>           | 15 (68,2%)                  | 6 (23,1%)                    | 12 (48%)                          | 1 (3,3%)                     | 1-2**<br>1-3*<br>2-3****    |
| опсоменорея (%)                                 | 9 (40,9%)                   | 2 (9,1%)                     | 6 (24%)                           | -                            | 1-2**<br>2-3****            |
| олигоменорея (%)                                | 4 (18,8%)                   | 2 (7,7%)                     | 4 (16%)                           | 1 (3,3%)                     | -                           |
| аменорея (%)                                    | 2 (9,1%)                    | 1 (3,8%)                     | 2 (8%)                            | -                            | -                           |
| <b>Дисменорея (%)</b>                           | 13 (59,1%)                  | 3 (11,5%)                    | 14 (56%)                          | 5 (16,7%)                    | 1-2****<br>2-3****          |
| <b>ПМС (%)</b>                                  | 4 (18,2%)                   | 6 (23,1%)                    | 6 (24%)                           | 2 (6,7%)                     | 1-3*                        |
| <b>ВСЕГО:</b>                                   | 20 (90,9%)                  | 25 (96,2%)                   | 10 (40%)                          | 8 (26,7%)                    | 1-3****<br>2-3****          |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.



Следующим этапом было подробное изучение системы гемостаза пациенток. Исследование проводилось при первичном обследовании и в процессе лечения с целью выявления тромбофилического состояния. Определялись следующие параметры:

1) Определение концентрации комплексов тромбин-анти тромбин (ТАТ). Клиническое значение определения концентрации комплексов ТАТ связано с возможностью ранней диагностики тромбофилического состояния, так как комплексы ТАТ являются ранними маркерами тромбофилии и начала внутрисосудистого свертывания крови.

2) Метод оценки внутрисосудистого тромбообразования – определение D-димера. D-димер характеризует перекрестную полимеризацию фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания крови; является одним из наиболее специфических тестов диагностики ДВС-синдрома, тромбофилии и тромбоза.

3) Исследование плазменного звена системы гемостаза.

а) Определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), характеризующего суммарную активность факторов внутреннего пути свертывания.

б) Оценка показателей гемостаза на приборе на приборе тромбоэластограф «Hellige» (Germany): "r+k" (хронометрический показатель), "ma" (максимальная амплитуда) «ИТП» (индекс тромбодинамического потенциала) с целью оценки хронометрических и структурных параметров коагуляции.

4) Определение количества тромбоцитов.

5) Исследование функциональной активности тромбоцитов.

6) Определение антифосфолипидных антител. Эти диагностические подходы стали использоваться при диагностике АФС на кафедре акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой профессор Макария А.Д.) с сентября 1997г. Определение концентрации АФА (IgA, IgG, IgM) проводилось иммуноферментным методом (STAGO, Asserachrom APA). Средние титры – 20-40 GPIU/ ml; высокие - > 40.

7) Определение концентрации гомоцистеина в плазме крови

8) Глобальная оценка функционирования системы протеина C.

9) Выявление генетических форм тромбофилии.

Молекулярный анализ генетических дефектов гемостаза FV Leiden/1691G-A/, мутации гена фолатзависимого фермента метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, а также мутация в гене Pt G20210A выполнялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Исследования выполнены на базе кафедры акушерства и гинекологии МПФ ПМГМУ им. И.М. Сеченова, в лаборатории Московского Медицинского Центра г. Москвы (руководитель д.м.н., профессор, член-корр. РАМН Макадария А.Д.).

В показателях системы гемостаза обследованных пациенток достоверных отличий от общепопуляционных норм выявлено не было (табл. 4, 5).

**Таблица 4**

**Результаты гемостазиологического исследования пациенток**

| Параметры                               | Группа I<br>CPB<br>(n = 22) | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26) | Группа III<br>(сравнения)<br>(n=25) | Группа<br>контроля<br>(n=30) |
|-----------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| АЧТВ, сек                               | 33,09 $\pm$ 1,09            | 35,44 $\pm$ 0,94             | 33,26 $\pm$                         | 34,36 $\pm$ 1,18             |
| «ч+к», mm                               | 22,24 $\pm$ 0,59            | 24,06 $\pm$ 0,54             | 23,35 $\pm$ 0,54                    | 23,41 $\pm$ 0,52             |
| Ма, mm                                  | 49,71 $\pm$ 0,37            | 50,25 $\pm$ 0,40             | 49,31 $\pm$ 0,38                    | 49,31 $\pm$ 0,37             |
| ИТП, усл.ед.                            | 20,05 $\pm$ 0,16            | 20,38 $\pm$ 0,26             | 20,15 $\pm$ 0,2                     | 20,14 $\pm$ 0,17             |
| Агрегация Тма, %<br>Стимуляторы:<br>АДФ | 43,35 $\pm$ 1,63            | 45,56 $\pm$ 1,53             | 45,21 $\pm$ 1,74                    | 45, 21 $\pm$ 1,74            |
| Ристомидин                              | 40,85 $\pm$ 1,54            | 43,69 $\pm$ 1,34             | 40,62 $\pm$ 1,3                     | 40,77 $\pm$ 1,22             |
| Адреналин                               | 44,21 $\pm$ 1,21            | 45,63 $\pm$ 1,47             | 44,45 $\pm$ 1,58                    | 44,51 $\pm$ 1,63             |
| Д-димер, нг/мл                          | 172,94 $\pm$ 6,09           | 180,51 $\pm$ 4,79            | 175,21 $\pm$ 5,35                   | 176,19 $\pm$ 7,46            |

**Таблица 5**

**Результаты исследования системы гемостаза на наличие генетических и приобретенных форм тромбофилии**

| Параметры                  | Группа I<br>CPB<br>(n = 22) | Группа II<br>ПРВ<br>(n =26) | Группа III<br>(n=25) | Группа<br>контроля<br>(n=30) | Достовер.<br>различий |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------|
| Мутация MTHFR C677T        | 3 (6,7%)                    | 1 (2,1%)                    | 1 (4%)               | 1 (3,3%)                     | -                     |
| гетерозиготная форма (+/-) | 2 (4,4%)                    | -                           | 1 (4%)               | 1 (3,3%)                     |                       |
| гомозиготная форма (+/+)   | 1 (2,2%)                    | 1 (2,1%)                    | -                    | -                            |                       |

|                                                 |                  |                  |                |                 |  |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|--|
| <b>Антитела к фосфолипидам и их кофакторам:</b> | <b>2 (4,4%)</b>  | <b>5 (10,6%)</b> | <b>2 (8%)</b>  | <b>1 (3,3%)</b> |  |
| АФА                                             | -                | -                | -              | -               |  |
| антитела к аннексинуV                           | 1 (2,2%)         | 1 (2,1%)         | -              | -               |  |
| антитела к $\beta 2$ гликопротеину I            | 1 (2,2%)         | 2 (4,3%)         | -              | 1 (3,3%)        |  |
| антитела к протромбину                          | -                | 1(2,1%)          | 1 (4%)         | -               |  |
| волчаночный антикоагулянт (ВА)                  | -                | 1 (2,1%)         | 1 (4%)         | -               |  |
| <b>Гипергомоцистеинемия</b>                     | <b>4 (8,9%)</b>  | <b>5 (10,6%)</b> | <b>3 (12%)</b> | <b>2 (6,7%)</b> |  |
| умеренная степень                               | 4 (8,9%)         | 5 (10,6%)        | 3 (12%)        | 2 (6,7%)        |  |
| средняя степень                                 | -                | -                | -              | -               |  |
| высокая степень                                 | -                | -                | -              | -               |  |
| <b>ВСЕГО:</b>                                   | <b>5 (22,7%)</b> | <b>5 (19,2%)</b> | <b>4 (16%)</b> | <b>3 (10%)</b>  |  |

Также проводилось исследование негормонального гомеостаза всем обследуемым пациенткам с целью выявления у них инсулинорезистентности, при определении уровня глюкозы крови, гликированного гемоглобина, с-пептида, инсулина. С целью выявления нарушений липидного обмена у женщин с избыточной массой тела проводилось исследование следующих показателей: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП). Пациенткам, получающим гормональную терапию, с целью исключения нарушений функции печени оценивались показатели общего белка, билирубина, креатинина, ферментов печени, а именно: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). Лабораторные значения перечисленных параметров у обследуемых женщин соответствовали значениям здоровых женщин в популяции.

Содержание ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, и др. определяли в сыворотке крови натошак фотометрическим и колориметрическим методами, с использованием стандартных наборов «Abbott» и «Sentinel» на автоматическом анализаторе «Architect c800» (США). Исследования выполнялись в лаборатории ИнВитро г. Москвы.

После тщательного анализа системы гемостаза, был изучен репродуктивный анамнез обследуемых женщин. Средний возраст начала половой жизни по группам достоверно не отличался и составил  $20,81 \pm 0,37$  лет в I группе,  $20,02 \pm 0,49$  лет во II группе,  $18,13 \pm 0,42$  и  $19,73 \pm 0,41$  в группе контроля.

Основной жалобой всех обследуемых нами больных являлось бесплодие. Так в I группе 15 (54,5%) пациенток среднего репродуктивного возраста и III группы 15 (60%) страдали первичным бесплодием, средняя продолжительность  $3,42 \pm 0,56$  лет и  $5,42 \pm 1,02$ , а 10 (45,5%) обследуемых и 10 (40%) – вторичным, со средней продолжительностью  $2,58 \pm 0,35$  и  $4,24 \pm 1,12$  лет. Так, у большинства 19 (73,1%) пациенток позднего репродуктивного возраста причиной обращения явилось вторичное бесплодие, средняя продолжительность которого составила  $3,69 \pm 0,39$  лет, а у 7 (26,9%) обследуемых – первичное, средняя продолжительность  $6,77 \pm 1,68$  лет. В I клинической группе у 36,6% пациенток на протяжении жизни было 1-3 беременности, что практически в два раза меньше по отношению к II группе, где родами закончились лишь 16,6%. Дальнейший анализ показал, что наибольшее количество беременностей в анамнезе на момент обследования отмечалось у пациенток группы ПРВ, так у 53,8% больных зафиксировано от 1 до 2 беременностей, 11,5% от 3 до 5 беременностей, в среднем 2,06, но только 25,5% закончились своевременными родами, а 16,6% приходится на искусственные аборты (табл. 6).

**Таблица 6**

**Характеристика генеративной функции обследованных больных**

| Параметры                          | Группа I<br>СРВ<br>(n = 22) | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26) | Группа III<br>срвнения<br>(n=25) | Группа<br>контроля<br>(n=30) | Достовер.<br>различий |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-----------------------|
|                                    | Абс (%)                     | Абс (%)                      | Абс (%)                          | Абс (%)                      |                       |
| <b>Бесплодие I</b> (первичное)     | 12 (54,5%)                  | 7 (26,9%)                    | 15 (60%)                         | -                            | <b>1-2**</b>          |
| продолжительность,<br>(лет)        | $3,42 \pm 0,56$             | $6,77 \pm 1,68$              | $5,42 \pm 1,02$                  | -                            | <b>1-2*</b>           |
| <b>Бесплодие II</b><br>(вторичное) | 10 (45,5%)                  | 19 (73,1%)                   | 10 (40%)                         | -                            | <b>1-2**</b>          |
| продолжительность,                 | $2,58 \pm 0,35$             | $3,69 \pm 0,39$              | $4,24 \pm 1,12$                  | -                            | -                     |

|                                 |           |            |           |            |                                               |
|---------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------------------------------------------|
| (лет)                           |           |            |           |            |                                               |
| <b>Количество беременностей</b> | 30        | 50         | 26        | 77         | <b>1-2***</b><br><b>1-3*</b><br><b>2-3***</b> |
| <b>Число беременностей</b>      |           |            |           |            |                                               |
| 1-2                             | 8 (36,6%) | 14 (53,8%) | 24 (64%)  | 18 (60%)   | <b>1-2***</b><br><b>2-3***</b>                |
| 3-5                             | 2 (9,1%)  | 3 (11,5%)  | -         | 11 (36,7%) | <b>1-2**</b><br><b>2-3***</b>                 |
| 6-8                             | -         | -          | -         | 1 (3,3%)   | -                                             |
| ≥ 9                             | -         | -          | -         | -          | -                                             |
| <b>Своевременные роды</b>       | 5 (16,6%) | 11 (25,5%) | 2 (8%)    | 53 (68,8%) | <b>1-2*</b><br><b>1-3**</b><br><b>2-3**</b>   |
| <b>ВСЕГО:</b>                   | 22 (100%) | 26 (100%)  | 25 (100%) |            |                                               |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.

При сравнении репродуктивного анамнеза I и II группы, обнаруживается достоверная разница ( $p < 0,001$ ) в среднем числе беременностей на 1 женщину.

Понятие «репродуктивные потери», пересмотренное Европейским региональным отделом ВОЗ в марте 1999 года, включает в себя материнскую смертность, плодовые потери, к которым относятся самопроизвольные выкидыши, перинатальная смертность, а также внематочная беременность. В I группе репродуктивные потери составили 66,7%, из них на долю самопроизвольных выкидышей в сроке до 12 недель пришлось 90%, самопроизвольных выкидышей в сроке после 12 недель – 10% и искусственных абортов - 16,6%. При анализе репродуктивных потерь II группы было определено, что большая часть приходится на репродуктивные потери 58%, 86,2% из этих беременностей закончились самопроизвольными выкидышами в сроке до 12 недель, причем 13,8% приходится на синдром потери плода. Репродуктивные потери в III группе были наименьшими, составили 16%, а искусственные аборты – 80%, соответственно. После тщательного исследования анамнеза пациенток было выявлено многократные неудачные попытки ЭКО у пациенток группы СРВ 26 неудачных протоколов, среди пациенток группы ПРВ 42

неудачные попытки, а у пациенток группы сравнения, женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, 12 неудачных попыток ЭКО (табл. 7).

**Таблица 7**

**Характеристика репродуктивных потерь обследованных больных**

| Параметры                                                                                 | Группа I<br>CPB<br>(n = 22) | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26) | Группа III<br>сравнения<br>(n=25) | Группа<br>контроля<br>(n=30) | Достовер.<br>различий    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|
|                                                                                           | Абс (%)                     | Абс (%)                      | Абс(%)                            | Абс (%)                      |                          |
| <b>Репродуктивные потери</b>                                                              | 20(66,7%)                   | 29 (58%)                     | 4 (16%)                           | 10 (33,3%)                   | 1-3**<br>2-3**           |
| Самопроизвольные аборт<br>сроком до 12 недель (в т.ч.<br>неразвивающиеся<br>беременности) | 18 (90%)                    | 25 (86,2%)                   | 4 (16%)                           | 24(2,6%)                     | 1-2**<br>1-3**<br>2-3*** |
| Самопроизвольные аборт<br>сроком после 12 недель                                          | 2 (10%)                     | 4(13,8%)                     | -                                 | -                            | -                        |
| Артифициальные аборт                                                                      | 5 (16,6%)                   | 10 (20%)                     | 20 (80%)                          | 22 (84,6%)                   | 1-2**<br>1-3**           |
| Кол-во неудачных попыток<br>Эко                                                           | 26                          | 42                           | 12                                | -                            |                          |
| <b>ВСЕГО:</b>                                                                             | 10 (45,5%)                  | 19 (73%)                     | 10(40%)                           | 10(33,3%)                    |                          |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.

Особый интерес представлял анализ состояния гинекологического здоровья женщин. В ходе обследования было выявлено, что примерно с одинаковой частотой в трех клинических группах встречались фоновые заболевания шейки матки (эрозия шейки матки) – 10 (45,5%) в I группе и 11 (42,7%) в II группе, а 12 (48%) – в группе III; а также воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у 9 (40,9%) и у 11 (42,3%), соответственно (достоверные отличия от показателей контрольной группы не найдены), а в III клинической группе (группы сравнения) 17 (68 %), что значительно больше, чем в I и II группах. Причиной воспаления в большинстве случаев являлись инфекционные агенты специфической этиологии, среди которых чаще диагностировалась микст-инфекция: кандида – 7(31,1%) и 8 (30,8%), 12 (48%), уреаплазма - 3 (13,6%), 3 (11,5%) и 9 (36 %), микоплазма - 3 (13,6%) и 5 (19,2%), 8 (32%), хламидия – 4 (18,2%), 6 (23,1%) и 9 (36 %), соответственно. Проводился контроль на наличие

данных инфекций на момент осмотра и в анамнезе, исключались все возможные клинические и лабораторные признаки обострения инфекций. В ходе подготовки к беременности при наличии показаний большинство больных получало антибактериальное и противовоспалительное лечение в амбулаторных условиях.

Сравнительный анализ гинекологического анамнеза по группам показал, что среди I группы с наибольшей частотой, у 18 (81,8%), встречались состояния относительной или абсолютной гиперандрогении. Следует отметить, что среди пациенток группы ПРВ наиболее часто выявлялись: миома матки - у 8 (38%), гиперпластические процессы эндометрия - у 8 (30,8%), внутренний генитальный эндометриоз (аденомиоз) – у 7 (26,9%), фиброзно-кистозная мастопатия - у 7 (26,9%) больных (табл. 8).

**Таблица 8**

**Характеристика гинекологической заболеваемости обследованных пациенток**

| Нозологическая форма                                           | Группа I<br>СРВ<br>(n = 22) |       | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26) |       | Группа III<br>(сравнения)<br>(n=25) |     | Группа<br>контроля<br>(n=30) |       | Достовер.<br>Различий  |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|------------------------------|-------|-------------------------------------|-----|------------------------------|-------|------------------------|
|                                                                | Абс                         | %     | Абс                          | %     | Абс                                 | %   | Абс                          | %     |                        |
| <b>Фоновые заболевания шейки матки</b>                         | 10                          | 45,5% | 11                           | 42,7% | 12                                  | 48% | 8                            | 26,7% | -                      |
| <b>ВЗОМТ в т.ч. ИППП:</b>                                      | 9                           | 40,9% | 11                           | 42,3% | 17                                  | 68% | 11                           | 36,7% | -                      |
| Хламидиоз                                                      | 4                           | 18,2% | 6                            | 23,1% | 9                                   | 36% | 2                            | 6,7%  | -                      |
| Гонорея                                                        | 2                           | 9,1%  | 1                            | 3,8%  | 1                                   | 4%  | -                            | -     | -                      |
| Трихомониаз                                                    | 3                           | 13,6% | 3                            | 11,5% | 5                                   | 20% | 1                            | 3,3%  | -                      |
| Уреаплазмоз                                                    | 6                           | 27,3% | 7                            | 26,9% | 9                                   | 36% | 6                            | 20%   | -                      |
| Микоплазмоз                                                    | 3                           | 13,6% | 5                            | 19,2% | 8                                   | 32% | 4                            | 13,3% | -                      |
| Гарднереллез                                                   | 3                           | 13,6% | 4                            | 15,3% | 9                                   | 36% | 3                            | 10%   | -                      |
| Кандидоз                                                       | 7                           | 31,1% | 8                            | 30,8% | 12                                  | 48% | 8                            | 26,7% | -                      |
| ВПГ                                                            | 5                           | 22,7% | 7                            | 26,9% | 8                                   | 32% | 7                            | 23,3% | -                      |
| ЦМВ                                                            | 2                           | 9,1%  | 3                            | 11,5% | 3                                   | 12% | 2                            | 6,7%  | -                      |
| из них:                                                        |                             |       |                              |       |                                     |     |                              |       | -                      |
| в ст. обострения                                               | 3                           | 33,3% | 5                            | 19,2% | 8                                   | 32% | -                            | -     | -                      |
| в анамнезе                                                     | 6                           | 66,6% | 10                           | 38,4% | 16                                  | 64% | 11                           | 36,6% | -                      |
| <b>Миома матки</b>                                             | 1                           | 4,5%  | 8                            | 30,8% | 1                                   | 4%  | 2                            | 6,7%  | <b>1-2***<br/>1-3*</b> |
| <b>Гиперпластические процессы в эндометрии (в т.ч. полипы)</b> | 4                           | 18,2% | 6                            | 23,1% | 6                                   | 24% | 1                            | 3,3%  | <b>1-3*</b>            |

|                                    |    |       |    |       |    |      |    |       |                                        |
|------------------------------------|----|-------|----|-------|----|------|----|-------|----------------------------------------|
| <b>Эндометриоз<br/>(аденомиоз)</b> | 1  | 4,5%  | 7  | 26,9% | 3  | 12%  | -  | -     | <b>1-2****<br/>1-3****</b>             |
| <b>Мастопатия</b>                  | 2  | 9,1%  | 7  | 26,9% | 3  | 12%  | 1  | 3,3%  | <b>1-2*<br/>1-3**</b>                  |
| <b>ГА</b>                          | 18 | 81,8% | 8  | 30,7% | 4  | 6%   | -  | -     | <b>1-2****<br/>1-3****<br/>2-3****</b> |
| <b>ВСЕГО:</b>                      | 22 | 100%  | 26 | 100%  | 25 | 100% | 11 | 36,7% | <b>1-3****<br/>2-3****</b>             |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p<0.05$ ,  $p<0.01$  и  $p<0.001$ , соответственно.

На гинекологические операции в анамнезе указывали 20 (80%) пациенток из группы трубно-перитонеальным фактором бесплодия, 16 (61,5%) из группы ПРВ и 10 (45,5%) больных СРВ группы, в III группе было зафиксировано достоверно большее количество оперативных вмешательств - 31 ( $p<0,05$ ). Данные таблицы 6 показывают, что доля ранее перенесенных лапаротомий составила – 4,5%, 7,7% и 20%, лапароскопий – 25%, 34,6 и 80%, гистероскопий и диагностических выскабливаний эндометрия – 27,3%, 34,6% и 24%, соответственно. Среднее количество операций на одну пациентку составило 0,53 и 0,35, 1,55 (без достоверной разницы), соответственно при колебании от 1 до 3 оперативных вмешательств (табл. 9).

**Таблица 9**

### **Структура перенесенных гинекологических операций**

| Название операции         | Группа I<br>СРВ<br>(n = 22) |       | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26) |       | Группа III<br>(сравнения)<br>(n=25) |     | Группа<br>контроля<br>(n=30) |      |
|---------------------------|-----------------------------|-------|------------------------------|-------|-------------------------------------|-----|------------------------------|------|
|                           | Абс                         | %     | Абс                          | %     | Абс                                 | %   | Абс                          | %    |
| <b>Лапаротомии</b>        | 1                           | 4,5%  | 2                            | 7,7%  | 5                                   | 20% | -                            | -    |
| <b>Число лапаротомий</b>  |                             |       |                              |       |                                     |     |                              |      |
| 1                         | 1                           | 4,5%  | 2                            | 7,7%  | 4                                   | 16% | -                            | -    |
| 2                         | 0                           | 0%    | 0                            | 0%    | 1                                   | 4%  |                              | -    |
| <b>Лапароскопии</b>       | 5                           | 25%   | 9                            | 34,6% | 20                                  | 80% | 2                            | 6,7% |
| <b>Число лапароскопий</b> |                             |       |                              |       |                                     |     |                              |      |
| 1                         | 4                           | 18,2% | 7                            | 26,9% | 18                                  | 72% | 2                            | 6,7% |
| 2                         | 1                           | 4,5%  | 2                            | 7,7%  | 5                                   | 20% | -                            | -    |
| 3                         | 0                           | 0%    |                              | -     | 2                                   | 8%  | -                            | -    |
| <b>Гистероскопии,</b>     | 6                           | 27,3% | 9                            | 34,6% | 6                                   | 24% |                              | 10%  |



|                                                                                   |    |       |    |       |    |     |   |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|-------|----|-------|----|-----|---|-------|
| <b>диагностические<br/>выскабливания эндометрия</b>                               |    |       |    |       |    |     |   |       |
| <b>Число гистероскопий,<br/>диагностических<br/>выскабливаний эндометрия</b><br>1 | 6  | 27,3% | 8  | 30,8% | 6  | 24% | 3 | 10%   |
| 2                                                                                 | -  | -     | 1  | 3,8%  | -  | -   | - | -     |
| <b>ВСЕГО ОПЕРАЦИЙ</b>                                                             | 13 |       | 20 |       | 31 |     | 5 |       |
| <b>ВСЕГО ОПЕРИРОВАНО</b>                                                          | 10 | 45,5% | 16 | 61,5% | 20 | 80% | 5 | 16,7% |

Анализируя объем оперативных вмешательств, было выявлено, что хирургические операции на яичниках ранее были выполнены у 5 (45%) и у 3 (11,5%), 7 (28%) пациенток трех групп, соответственно. Реконструктивно-пластические операции на маточных трубах, которые включали сочетанные манипуляции: сальпингоовариолизис, разделение спаек в передне - и позадиматочном пространстве, восстановление проходимости маточных труб, были произведены 16 (64%) пациенткам группы с рубно-перитонеальным фактором бесплодия, по удалению маточных труб у 20 (80%) пациенток. Консервативной миомэктомии подверглись только 2 (7,7%) больные из II клинической группы (табл. 10).

**Таблица 10**

**Объем гинекологических операций у обследованных больных**

| <b>Объем операции</b>                                            | <b>Группа I<br/>СРВ<br/>(n = 22)</b> |      | <b>Группа II<br/>ПРВ<br/>(n = 26)</b> |       | <b>Группа III<br/>(сравнения)<br/>(n=25)</b> |     | <b>Группа<br/>контроля<br/>(n=30)</b> |      |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------|---------------------------------------|-------|----------------------------------------------|-----|---------------------------------------|------|
|                                                                  | Абс                                  | %    | Абс                                   | %     | Абс                                          | %   | Абс                                   | %    |
| <b>Резекция одного яичника</b>                                   | 5                                    | 45%  | 3                                     | 11,5% | 7                                            | 28% | 2                                     | 6,7% |
| <b>Резекция обоих яичников</b>                                   | 2                                    | 9,1% | 2                                     |       | 5                                            | 20% |                                       |      |
| <b>Оварэктомия односторонняя</b>                                 | 1                                    | 4,5% | 3                                     | 11,5% | 2                                            | 8%  | -                                     |      |
| <b>Операции по восстановлению<br/>проходимости маточных труб</b> | 3                                    | 6,7% | 4                                     | 15,4% | 16                                           | 64% | -                                     | -    |
| <b>Операция по удалению<br/>маточных труб:</b>                   | -                                    | -    | 2                                     | 7,7%  | 20                                           | 80% | -                                     | -    |
| <b>-односторонняя</b>                                            | -                                    | -    | 1                                     | 3,8%  | 15                                           | 60% | -                                     | -    |
| <b>-двусторонняя</b>                                             | -                                    | -    | -                                     | -     | 10                                           | 40% | -                                     | -    |
| <b>Консервативная<br/>миомэктомия</b>                            | -                                    | -    | 2                                     | 7,7%  | -                                            | -   | -                                     | -    |
| <b>ВСЕГО ОПЕРАЦИЙ</b>                                            | 11                                   |      | 16                                    |       | 22                                           |     | 2                                     |      |

|                          |   |       |    |       |    |     |   |      |
|--------------------------|---|-------|----|-------|----|-----|---|------|
| <b>ВСЕГО ОПЕРИРОВАНО</b> | 7 | 31,8% | 11 | 42,3% | 22 | 88% | 2 | 6,7% |
|--------------------------|---|-------|----|-------|----|-----|---|------|

При проведении объективного обследования пациенток, определяли тип телосложения, состояние кожных покровов, степень физического развития. Проводилось измерение роста (в см), массы тела (в кг), с последующим определением индекса G. Vrey по формуле: ИМТ= масса тела (в кг) / рост (в метрах квадратных). Согласно критериям ВОЗ (1998г.) считается: при ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup> - недостаточная масса тела, при ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> - нормальная масса тела, при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> - избыточная масса тела, при ИМТ от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение I степени, при ИМТ от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> - ожирение II степени и при ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> - ожирение III степени. Рост пациенток I и II, III клинических групп составил в среднем 166,57±0,86 см и 164,56±0,96 см, 166,67±1,53 см, соответственно, что практически соответствует показателям контрольной группы 166,17±1,02 см. Средняя масса тела пациенток II группы - 65,29±1,49 кг достоверно не отличалась от массы тела пациенток I группы - 63,04±2,06 кг, и пациенток III группы 62,32±1,78 и группы контроля - 61,47±1,14 кг. При этом, как в I группе, так и в II группе, так и в группе III превалировало число женщин с нормальной массой тела (ИМТ от 18,5 до 24,9), у 13 (59,1%), у 14 (53,9%), 15 (60%) соответственно, однако, и в той и другой группе имеется тенденция к увеличению массы тела и нарушению жирового обмена. Так, у 4 (18,2%) пациенток I группы и у 8 (30,8%) пациенток группы II, и у 1 (4%) в группе III была выявлена избыточная масса тела (ИМТ = 25-29,9) (табл. 11).

**Таблица 11**

**Характеристика антропометрических данных обследованных больных**

| Параметры        | Группа I<br>СРВ<br>(n = 22) | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26) | Группа III<br>(сравнения)<br>(n=25) | Группа<br>контроля<br>(n=30) |
|------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| <b>Рост (см)</b> | 164,56±0,96                 | 166,57±0,86                  | 166,67±1,53                         | 166,17±1,02                  |
| <b>Вес (кг)</b>  | 63,04±2,06                  | 65,29±1,49                   | 62,32±1,78                          | 61,47±1,14                   |
| <b>ИМТ</b>       | 22,01±0,72                  | 23,49±0,53                   | 21,48±0,64                          | 22,27±0,45                   |
| ИМТ ≤ 18,4       | 3 (13,6%)                   | 1 (3,8%)                     | 3 (12%)                             | 1 (3,3%)                     |
| ИМТ 18,5-24,9    | 13 (59,1%)                  | 14 (53,9%)                   | 20 (80%)                            | 26 (86,7%)                   |
| ИМТ 25-29,9      | 4 (18,2%)                   | 8 (30,8%)                    | 1 (4%)                              | 2 (10%)                      |

|               |          |           |        |   |
|---------------|----------|-----------|--------|---|
| ИМТ $\geq 30$ | 2 (9,1%) | 3 (11,5%) | 1 (4%) | - |
|---------------|----------|-----------|--------|---|

## 2.2. Дополнительные методы исследования репродуктивной системы

Обследование бесплодной супружеской пары проводилось поэтапно.. Первоначально проводился анализ спермограммы партнера, свертывающей системы крови, инфекционного статуса и проходимости маточных труб и с последующей оценкой функционального состояния репродуктивной системы.

**Инфекционный скрининг** пациенток включал: микроскопию мазка влагалища и цервикального канала на микрофлору, посев отделяемого влагалища для выявления факультативно - анаэробных микроорганизмов и микроаэрофилов, ДНК-диагностику ИППП (гонорея, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, трихомониаз, гарднереллез, кандидоз, ВПГ и ЦМВ).

При выявлении бактериальной и/или вирусной инфекции пациенткам или супружеской паре проводилось предварительное лечение с последующим контролем за эффективностью через 3-4 недели и 3 месяца.

Исследования выполнялись в лаборатории ИнВитро г. Москвы.

**Оценка состояния маточных труб** проводилась с помощью рентгенологических (гистеросальпингография) и эндоскопических методов исследования (лапароскопия).

Гистеросальпингография для установления проходимости маточных труб, выявления анатомических изменений в полости матки и спаечного процесса в области малого таза. Исследование проводилось между 18 и 20 днями менструального цикла с использованием контрастных веществ по общепринятой методике.

Лапароскопия проводилась с диагностической целью для уточнения причин бесплодия и проходимости маточных труб с выявлением уровня окклюзии. При необходимости проводилась эндоскопическая коррекция патологии внутренних половых органов.

Данные исследования выполнены на базе кафедры акушерства и гинекологии МПФ ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Городской клинической больницы № 67 Департамента здравоохранения г. Москвы.

### **Оценка функционального состояния репродуктивной системы**

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось всем пациентам по стандартной методике после соответствующей предварительной подготовки больной, с помощью прибора Sono Ace – 8000 Live компании Medison (Корея), с использованием абдоминального и трансвагинального датчиков 3,5МГц, 5МГц и 7,5МГц. Определяли положение и размеры матки, толщину и структуру эндометрия, наличие патологических образований, их размеры, структуру и локализацию. При исследовании яичников, оценивали их размеры, состояние фолликулярного аппарата. Данное исследование выполнялось при первичном обследовании на 5-7 и на 21-23 день от начала менструации или на фоне задержки менструации у женщин с нарушением менструального цикла при поступлении, а также на фоне лечения в течение 12 месяцев.

Состояние овариального резерва оценивали по суммарному объему яичников и количеству антральных фолликулов. Суммарный объем яичников рассчитывался по формуле:  $V \text{ (см куб.)} = 0,523 \times (L \times S \times H)$ , где 0,523 – постоянный коэффициент (Манухин И.Б. и соавт. 2001г.), L - длина (см).

Количество антральных фолликулов определялось с помощью подсчета антральных фолликулов диаметром от 2 до 6мм.

УЗИ молочных желез проводили у пациенток с нарушением менструального цикла и по показаниям при регулярном ритме менструации на аппарате Sono Ace – 8000 Live компании Medison (Корея), с частотой датчиков 7,5МГц. При эхографии изучали структуру молочных желез, фиксировали патологические образования и оценивали их структуру и размеры.

УЗИ щитовидной железы проводилось всем пациенткам с нарушением менструального цикла и по показаниям при регулярном ритме менструации. Исследование проводили на аппарате Sono Ace – 8000 Live компании Medison (Корея), с частотой датчиков 7,5МГц. При эхографии оценивали размеры и

структуру щитовидной железы. При наличии очаговых образований определяли их размеры, контуры, наличие капсулы.

Исследования выполнены на базе кафедры акушерства и гинекологии МПФ ПМГМУ им. И.М. Сеченова, специалистом функциональной диагностики Московского Медицинского Центра г. Москвы.

**Исследование гормонального профиля** проводилось при первичном обследовании в двух фазах менструального цикла с 5-ого по 7-ой день цикла и 21-23 дни соответственно при поступлении, а также на фоне лечения в течение 12 месяцев. Изучались следующие параметры гормонального гомеостаза. С целью определения формы (недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция) и типа (гиперэстрогенный, гипопрогестероновый, гипоэстрогенный) нарушения репродуктивной функции оценивалось содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в МЕд/мл, лютеинизирующего гормона (ЛГ) в МЕд/мл, эстрадиола (Е2) в пмоль/л, прогестерона (Р) в нмоль/л. Для изучения метаболизма андрогенов: кортизола (К) в нмоль/л, тестостерон общего (Тоб) в нмоль/л, тестостерона свободного (Тсв) в нмоль/л, дигидротестостерона (ДГТ) в пг/мл, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) в нмоль/л, дигидроэпиандростендион – сульфата (ДГЭА-С) в мкмоль/л, андростендиона (Ан) в нмоль/л. С целью исключения других эндокринопатий: содержание пролактина (Прл) в МЕд/л, тиреотропного гормона (ТТГ) в МЕд/л, трийодтиронина (Т3) в нмоль/л, тироксина (Т4) в нмоль/л. Кроме определения количественных показателей перечисленных гормонов, учитывались качественные показатели соотношений ФСГ/ЛГ, ЛГ/ФСГ, Р/Е2, Тобщ/Е2, Е2/Тсв, ДГТ/Е2. С целью определения овариального резерва, дополнительным методом оценки, являлось определение уровней ингибина В в пг/мл и антимюллерова гормона (АМГ) в нг/мл в сыворотки крови на 5-7 день менструального цикла.

Забор крови для исследования параметров гормонального профиля производили с 8 до 10 часов утра натощак из локтевой вены. Концентрацию гормонов: ФСГ, ЛГ, Прл, Е2, Т, ДГТ, Ан - исследовали иммунохемилюминесцентным методом, с использованием стандартных наборов

«Abbott», на автоматическом анализаторе «Architect c800» (США); Т3, Т4, ТТГ, ДГЭА-SO<sub>4</sub>, кортизол – исследовали иммунолюметрическим методом, с использованием стандартных наборов «DPC», на автоматическом анализаторе «Immulite 2000» (США). За нормативные показатели принимали диапазон нормы гормонов, используемых тест-систем. Исследования выполнялись в лаборатории ИнВитро г. Москвы.

В соответствии с результатами УЗИ и гормонального исследования сыворотки периферической крови у всех пациенток определялись формы (недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) и ановуляция) и типы (гиперэстрогенный, гипопрогестероновый, гипоэстрогенный) нарушения репродуктивной функции. По уровню прогестерона (Р) в сыворотке периферической крови на 21-23 день менструального цикла определяли гормональные критерии формы нарушения репродуктивной системы:  $16 < P < 30$  нмоль/л – недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ);  $P < 16$  нмоль/л – ановуляция. По уровню эстрадиола (Е2) в сыворотке периферической крови на 21-23 день менструального цикла определяли гормональные критерии типа нарушения репродуктивной системы:  $E2 < 350$  пмоль/л – гипоэстрогенный;  $E2 > 750$  пмоль/л – гиперэстрогенный;  $E2 350-750$  пмоль/л и  $16 < P < 30$  нмоль/л – нормоэстрогенный или гипопрогестероновый.

#### **Лабораторное обследование мужчин, состоящих в браке**

Лабораторное обследование включало анализ семенной жидкости. В качестве нормативных показателей эякулята использовали показатели, разработанные ВОЗ (2013 г.) (табл. 12).

**Таблица 12**

#### **Нормативные показатели эякулята**

| <b>Показатель</b> | <b>Значение</b> |
|-------------------|-----------------|
| Объем эякулята    | >2 мл           |
| рН                | 7,0 – 8,0       |
| Цвет              | Белесоватый     |

|                                                      |                                                |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Разжижение                                           | менее 60 минут                                 |
| Лейкоциты в 1 мл эякулята                            | <1 млн.                                        |
| Флора                                                | отсутствует или <10 <sup>3</sup> КОЕ/мл        |
| Общечисленность<br>Сперматозоидов в 1 мл<br>эякулята | >40 млн                                        |
| Концентрация сперматозоидов в<br>1 мл эякулята       | >20 млн                                        |
| Подвижность*                                         | >25% категории «а» или >50%<br>категории «а+b» |
| Жизнеспособность                                     | 75% общего числа подвижных<br>сперматозоидов   |
| Морфология                                           | >14% нормальной конфигурации<br>и формы        |
| Агглютинация                                         | Отсутствует                                    |
| Мар-тест                                             | <50% сперматозоидов, покрытых<br>антителами    |

\*Подвижность сперматозоидов оценивали по 4 категориям:

**а** – быстрое линейное прогрессивное движение;

**б** – медленное линейное и нелinearное прогрессивное движение;

**с** – прогрессивного движения нет или движение на месте;

**д** – сперматозоиды неподвижны.

В соответствии с указанными критериями выделялись следующие патологические состояния: олигоспермия – объем эякулята ниже нормативного значения; олигозооспермия – концентрация сперматозоидов ниже нормативного значения; астенозооспермия – подвижность сперматозоидов ниже нормативного значения; тератозооспермия – морфология сперматозоидов ниже нормативного значения. Термины «олигозооспермия», «астенозооспермия» и «тератозооспермия» при наличии соответствующих отклонений в эякуляте

объединялись в одно слово (олигоастенотератозооспермия, астенотератозооспермия и т. п.).

Таким образом, средний возраст обследуемых мужчин, состоящих в браке с пациентками I группы, составил  $32,58 \pm 0,67$  лет,  $39,89 \pm 0,81$  года – в группе II,  $34,53 \pm 1,25$  - в группе III и  $33,63 \pm 1,05$  года - в группе контроля. При обследовании мужчин, входящих в II клиническую группу, был зафиксирован высокий процент наличия мужского фактора бесплодия, а именно 76,9% случаев, что достоверно ( $p < 0,001$ ) отличается от 54,5% случаев в группе I, и 24% в группе сравнения, 13,3% в группе контроля.

Согласно полученным данным, в I группе у пациентов обнаружена, по данным лабораторных исследований, тератозооспермия 4 (18,2%), астенотератозооспермия и астенозооспермия в 13,6 % случаев. Во II клинической группе среди всех нарушений сперматогенеза превалирует астенотератозооспермия – у 8 (30,7%), 5 (19,2%) пациентов - тератозооспермия, у 4 (15,4%) выявлена олигозооспермия, причем в 53,8% случаев данные нарушения были перманентными. В группе сравнения у 2 (8,4%) мужчин диагностирована тератозооспермия, у 1 (4%) - астенозооспермия, у 2 (8%) - астенотератозооспермия и у 2 (8%) олигозооспермия. Среди урологических заболеваний у мужчин обеих клинических групп в анамнезе наиболее часто встречался хронический простатит, у 6 (23,1%) и у 12 (46,2%), а также варикоцеле у 2 (9,1%) и у 2 (7,7%) обследуемых, соответственно (табл. 11). При наличии показаний, мужчины направлялись на консультацию с последующим лечением к специалистам урологам и андрологам (табл. 13).

**Таблица 13**

**Варианты нарушения сперматогенеза и структура мужской заболеваемости**

| Признак                           | Группа I<br>СРВ<br>(n=22) | Группа II<br>ПРВ<br>(n=26) | Группа III<br>(сравнения)<br>(n=25) | Группа<br>контроля<br>(n=30) | Достовер.<br>Различий |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Средний возраст (лет)             | $32,58 \pm 0,67$          | $39,89 \pm 0,81$           | $34,53 \pm 1,25$                    | $33,63 \pm 1,05$             | 1-2***<br>1-3***      |
| <b>I. Варианты патозооспермии</b> |                           |                            |                                     |                              |                       |
| Астенозооспермия (%)              | 3 (13,6%)                 | 3 (11,5%)                  | 1 (4%)                              | 3 (10%)                      | -                     |



|                                                                                                    |                        |                         |                  |                |                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|----------------|----------------------------------------------|
| <b>Тератозооспермия (%)</b>                                                                        | 4 (18,2%)              | 5 (19,2%)               | 1 (4%)           | 1 (3,3%)       | -                                            |
| <b>Астенотератозооспермия (%)</b>                                                                  | 3 (13,6%)              | 8 (30,7%)               | 2 (8%)           | -              | <b>1-2**</b><br><b>1-3***</b>                |
| <b>Олигозооспермия (в т.ч. олигоастеноспермия олиготератоспермия олигоастенотератоспермия) (%)</b> | 2 (9,1%)               | 4 (15,4%)               | 2(8%)            | -              | <b>1-3*</b>                                  |
| <b>из них нарушения: транзиторные постоянные</b>                                                   | 3 (13,6%)<br>9 (40,9%) | 7 (26,9%)<br>14 (53,8%) | 4 16%)<br>2 (8%) | 4 (13,3%)<br>- | <b>1-3***</b><br><b>2-3***</b>               |
| <b>ВСЕГО:</b>                                                                                      | 12 (54,5%)             | 20 (76,9%)              | 6 (24%)          | 4 (13,3%)      | <b>1-2*</b><br><b>1-3***</b><br><b>2-3**</b> |
| <b>III. Структура урологических заболеваний</b>                                                    |                        |                         |                  |                |                                              |
| <b>Хронический простатит (%)</b>                                                                   | 6 (23,1%)              | 12 (46,2%)              | 3 (12%)          | 2 (6,7%)       | <b>1-2*</b><br><b>1-3***</b><br><b>2-3*</b>  |
| <b>Варикоцеле (%)</b>                                                                              | 2 (9,1%)               | 2 (7,7%)                | 1 (4%)           | -              | -                                            |
| <b>ВСЕГО:</b>                                                                                      | 8 (36,4%)              | 14 (53,8%)              | 4 (16%)          | 2 (6,7%)       | <b>1-2*</b><br><b>1-3***</b><br><b>2-3**</b> |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.

### **2.3. Лечебные мероприятия, проводимые в рамках лечения эндокринных форм бесплодия**

Подбор терапии для исследуемых групп пациенток определялся строго индивидуально с контролем результатов лечения.

На этапе обследования мужчин из бесплодной супружеской пары, при выявлении патозооспермии (олиго-, астено-, тератозооспермия), пациенты направлялись на консультацию к врачам-андроологам и/или урологам, где при необходимости проходили дообследование и лечение.

Далее, в ходе обследования женщин, в случае выявления инфекций проводилась антибактериальная терапия с учетом чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Выявление патогенных или/или условно-

патогенных микроорганизмов у женщин являлось прямым показанием к назначению антибактериальной терапии половым партнерам.

При выявлении врожденных и/или приобретенных форм тромбофилии с целью коррекции и подготовки к беременности в фертильных циклах проводилась терапия низкомолекулярными гепаринами (Фраксипарин или Клексан) и/или антиагрегантами (Аспирин). Также в комплексе терапии бесплодным пациенткам с тромбофилией назначалась витаминотерапия, включающая фолиевую кислоту (минимум 1 мг в сутки), витамин Е 400МЕ и полиненасыщенные жирные кислоты (Омега-3). Доза препаратов подбиралась строго индивидуально под контролем показателей гемостазиограммы. Контроль эффективности антикоагулянтной, антиагрегантной и витаминотерапии осуществлялся 1 раз в 2 недели с определением уровня молекулярных маркеров тромбофилии (Д-димера, РКМФ, гомоцистеина).

С учетом выявления эндокринных факторов, способствующих бесплодию, а также в зависимости от типа эндокринных нарушений давались соответствующие рекомендации, и назначалась адекватная терапия.

➤ При первичном выявлении патологии щитовидной железы, пациентки направлялись на консультацию к врачам эндокринологам с целью дообследования и при необходимости коррекции данного состояния;

➤ Больным с избыточной массой тела рекомендовалось рациональное дробное питание (гипокалорийная, богатая витаминами и микроэлементами диета), прием пищи производить не менее 4-5 раз в сутки малыми порциями, а также увеличение физических нагрузок (занятия фитнесом, йогой);

➤ При гиперпролактинемии после исключения органической патологии гипофиза и первичного гипотиреоза назначались селективные агонисты дофаминовых рецепторов парлодел (бромкриптин) или каберголин (достинекс). Бромкриптин подавляет секрецию пролактина посредством стимуляции рецепторов дофамина, не влияя на уровни других гипофизарных гормонов. Доза и длительность терапии всегда определялась строго индивидуально от 0,625мг/сутки до 2,5мг/сутки в течение 6-8 месяцев под контролем уровня

пролактина. Достинекс в отличие от бромкриптина является длительно действующим агонистом D2-рецепторов лактотрофов гипофиза за счет чего более удобен в применении. Терапевтическая доза препарата составляет 0,125-0,5мг два раза в неделю в течение 3-6 месяцев.

➤ При гиперандрогении надпочечникового и смешанного генеза, для коррекции гормональных нарушений, препаратом выбора являлся дексаметазон (11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21 – тригидрокси – 16 $\alpha$  – метил – 9 $\alpha$  – фторпрегна – 1,4 – диен – 3,20 – дион), в терапевтической дозе 0,125-0,5мг/сут; доза препарата подбиралась индивидуально в зависимости от степени выраженности гормональных нарушений и клинических проявлений гиперандрогении. Характерной особенностью химического строения дексаметазона является наличие в его молекуле атома фтора. По действию на организм он близок к другим глюкокортикоидам, но более активен, оказывая сильное противовоспалительное и антиаллергическое действие. В терапевтических дозах мало влияет на обмен электролитов и обычно не вызывает задержки натрия и воды в организме. Также пациенткам проводилась терапия комбинированными оральными контрацептивами, в состав которых входят гестагены с фармакологически доказанным антиандрогенным эффектом: диеногест (Жанин), дроспиренон (Джес), производитель Bayer Shering Pharma, Германия. В состав Жанина входит уникальный по структуре и действию прогестиновый компонент – диеногест, максимально подобный по свойствам натуральному женскому гормону прогестерону. Дроспиренон – прогестаген IV поколения, производное спиронолактона, по своим биологическим эффектам максимально близок к эндогенному прогестерону, обладающий антиандрогенным и антиминералокортикоидным эффектом;

➤ В качестве гормональной поддержки лютеиновой фазы менструального цикла использовались натуральный микронизированный прогестерон – «Утрожестан» 100мг (производитель Laboratoires Besins International, Франция) в суточной дозе 200-300мг и аналог эндогенного прогестерона – дидрогестерон «Дюфастон» (производитель Solvay Pharmaceuticals

В.В., Нидерланды) по 10-14 дневной схеме в суточной дозе 10-20мг. Микронизированный прогестерон (формула –  $C_{21}H_{30}O_2$ ) - имеет ряд очень важных отличительных свойств, присущих только натуральному прогестерону, что обеспечивает практически полную аналогичность биологических эффектов. Физиологическое действие «Утрожестана» обусловлено сохранением в молекуле первых двух колец с наличием между ними двойной связи между 4-м и 5-м атомами углерода, данное сходство химической структуры позволяет препарату наиболее полноценно проявлять все гестагенные эффекты. Дидрогестерон (формула –  $C_{21}H_{28}O_2$ ) является мощным перорально активным прогестагеном, который по молекулярной структуре и фармакологическому действию аналогичен эндогенному прогестерону. Преимуществом структуры дидрогестерона является более высокая биодоступность препарата после перорального введения и отсутствия метаболитов с эстрогенной и андрогенной активностью.

Контрольное обследование пациенток проводилось на фоне проводимого лечения через 1-3-6-9-12 месяцев. За положительный эффект терапии принимались нормализация менструальной (регулярный овуляторный менструальный цикл длительностью 28-30 дней) и репродуктивной функции (наступление желанной беременности). При отсутствии беременности после проводимой терапии в течение 1 года у пациенток после 35 лет и 2-х лет у пациенток до 35 лет, больные направлялись к специалистам репродуктологам для лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий.

#### **2.4. Статистическая обработка полученных данных**

С целью получения математико-статистической информации, полученные данные были обработаны и проанализированы с использованием параметрического критерия Стьюдента (при нормальном распределении признака в выборках, а также в случаях, когда объем выборки больше 100) и статистических непараметрических критериев (при свободном распределении признака в выборках) – критерия Манна-Уитни и точного метода Фишера, не зависящего от характера распределения показателя. Проводили определение среднего значения показателей ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ),

ошибки средней величины ( $m$ ), а также определяли процентное выражение ряда данных (%). Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводилось попарное сравнение заданных групп пациентов, и выявлялись достоверные различия между ними. В работе использовались следующие уровни значимости различий:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ .

Для формирования графиков, проверки нормальности распределения количественных признаков, получения описательной статистики и проведения сравнения сформированных групп пациентов с использованием перечисленных статистических критериев использованы пакеты программ EXCEL 2003 и STATISTICA 6.0.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Сравнительная клиническая характеристика пациенток репродуктивного возраста с бесплодием

Основной мотивацией обращения всех пациенток, явились жалобы на длительное бесплодие и ненаступление беременности после протоколов ЭКО.

Данная проблема в значительной мере усугубляла психологическое состояние самих женщин и межличностные отношения в браке, вызывая депрессию и снижение качества жизни.

В работе представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 103 женщин репродуктивного возраста от 20 до 44 лет, включая группу контроля, из них 48 пациенток были включены в исследование, которые имели в анамнезе неудачные попытки ЭКО и планировали протокол ЭКО после обследования и лечения.

В зависимости от репродуктивного возраста все пациентки были распределены на 2 клинические группы:

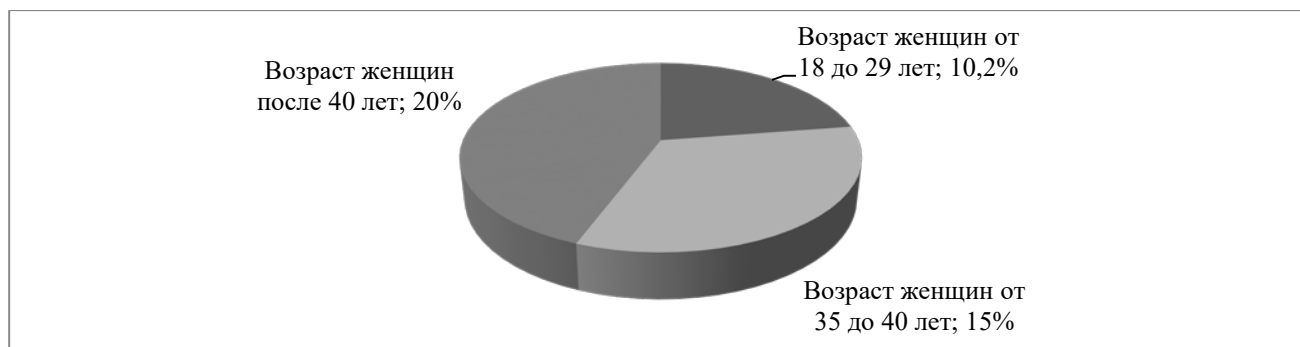
**I группа** - 22 пациенток ( $n=22$ ) среднего репродуктивного возраста (СРВ) от 25 до 34 лет., средний возраст  $28,12 \pm 1,96$  лет

**II группа** - 26 пациенток ( $n=26$ ) позднего репродуктивного возраста (ПРВ) от 35 до 44 лет, средний возраст  $38,57 \pm 0,39$  лет

**III группа (сравнения)** - 25 пациенток ( $n=25$ ) в возрасте от 25 до 45 лет с неэдокринными формами женского бесплодия (трубный фактор, мужской фактор), средний возраст  $31,13 \pm 0,95$  лет

**Контрольную группу** составили 30 относительно здоровых женщин ( $n=30$ ) в возрасте от 20 до 40 лет ( $31,13 \pm 0,95$  год) с регулярным овуляторным менструальным циклом длительностью 28 - 30 дней, с наличием беременностей в анамнезе, которые заканчивались рождением живых доношенных детей, с отсутствием осложненного акушерско-гинекологического анамнеза и тяжелой соматической патологии.

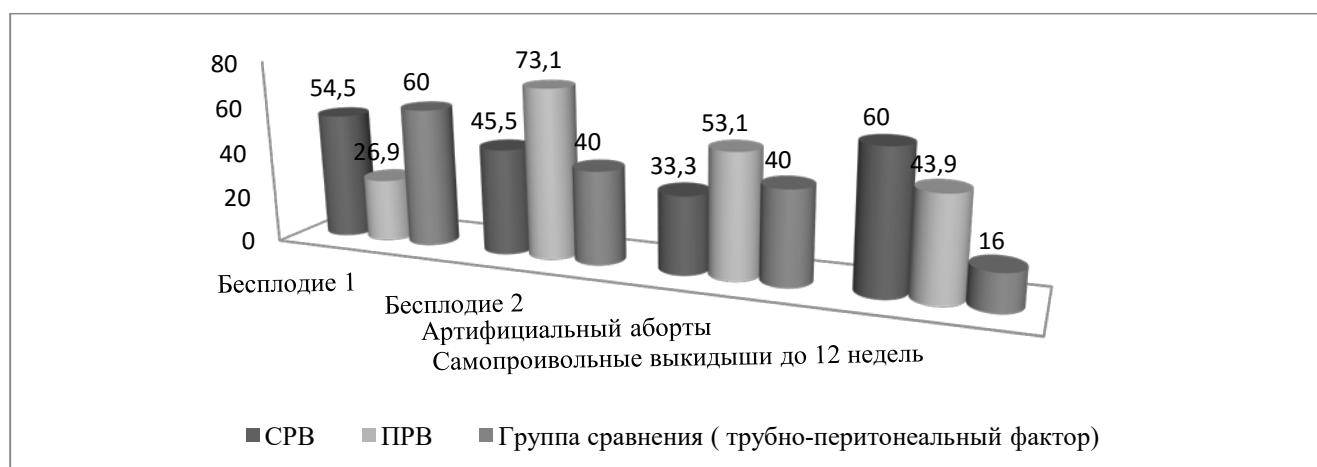
Известно, что фертильность женщин начинает снижаться с 35 лет. Такое возрастное снижение плодовитости объясняется уменьшением общего количества и старением яйцеклеток (увеличение частоты генетических нарушений в яйцеклетках). Выявлена прямая корреляция частоты бесплодия и возраста женщины. И если частота бесплодия у женщин от 18 до 29 лет составляет 10,2%, то с 35 до 40 лет - 15%, а после 40 лет свыше 20%. [41, 67] (рис.1).



**Рис. 1 Корреляция частоты бесплодия и возраста женщин**

Так как, основной жалобой всех обследуемых нами больных являлось бесплодие. Нами было обнаружено, что в I группе 15 (54,5%) пациенток среднего репродуктивного возраста и III группы 15 (60%) страдали первичным бесплодием, средняя продолжительность  $3,42 \pm 0,56$  года и  $5,42 \pm 1,02$  лет, а 10 (45,5%) обследуемых и 10 (40%) – вторичным, со средней продолжительностью  $2,58 \pm 0,35$  и  $4,24 \pm 1,12$  года. Так, у большинства 19 (73,1%) пациенток позднего репродуктивного возраста причиной обращения явилось вторичное бесплодие, средняя продолжительность которого составила  $3,69 \pm 0,39$  года, а у 7 (26,9%) обследуемых - первичное, средняя продолжительность  $6,77 \pm 1,68$  лет. При анализе репродуктивных потерь II группы было определено, что большая часть (53,1%) приходится на искусственные аборты, 43,9% беременностей закончились самопроизвольными выкидышами в сроке до 12 недель, 3,1% приходится на синдром потери плода. В I группе репродуктивные потери составили 75%, из них на долю самопроизвольных выкидышей в сроке до 12 недель пришлось 60%, самопроизвольных выкидышей в сроке после 12 недель 6,7% и искусственных абортов - 33,3%. Репродуктивные потери в III группе были наименьшими,

составили 40%, а самопроизвольные абортс сроком до 12 недель – 4 (16 %), а на артифициальные абортс приходится абсолютное большинство – 24 (96%), соответственно (рис. 2).



**Рис.2 Анализ репродуктивного здоровья**

Влияние возраста отца на его плодovitость остается предметом для продолжающейся дискуссии. С возрастом у мужчин снижается функция половых желез. Продукция тестостерона начинает падать после 40 лет. Среднестатистический мужчина 75 лет имеет около половины циркулирующего свободного тестостерона по сравнению с 20-летним мужчиной. Параметры сперматогенеза также меняются с возрастом - снижается концентрация, подвижность и количество морфологически нормальных сперматозоидов. Однако, эти изменения и снижение мужской фертильности происходят очень медленно и у многих мужчин незначительны. Мужчины могут оставаться фертильными в 60 и даже позже лет.

Таким образом, средний возраст обследуемых мужчин, состоящих в браке с пациентками I группы, составил  $32,58 \pm 0,67$  года,  $39,89 \pm 0,81$  лет – в группе II,  $34,53 \pm 1,25$  - в группе III и  $33,63 \pm 1,05$  года - в группе контроля. При обследовании мужчин, входящих в II клиническую группу, был зафиксирован высокий процент наличия мужского фактора бесплодия, а именно 76,9% случаев, что достоверно ( $p < 0,001$ ) отличается от 54,5% случаев в группе I, и 24% в группе сравнения, 13,3% в группе контроля.



Согласно полученным данным, в I группе у пациентов обнаружена тератозооспермия 4 (18,2%), астенотератозооспермия и астенозооспермия в 13,6% случаев. Во II клинической группе среди всех нарушений сперматогенеза превалирует астенотератозооспермия – у 8 (30,7%). В группе сравнения у 2 (8,4%) мужчин диагностирована тератозооспермия. Среди урологических заболеваний у мужчин обеих клинических групп в анамнезе наиболее часто встречался хронический простатит, у 6 (23,1%) и у 12 (46,2%), а также варикоцеле у 2 (9,1%) и у 2 (7,7%) обследуемых, соответственно. При наличии показаний, мужчины направлялись на консультацию с последующим лечением к специалистам урологам и андрологам.

### **3.1.1. Результаты гормонального исследования больных среднего репродуктивного возраста.**

Основной жалобой пациенток I группы были жалобы на бесплодие, но в то же время, дополнительной мотивацией обращения пациенток явились жалобы на косметические проблемы (гирсутизм, акне и др.) и нарушения менструальной функции, которые в значительной мере усугубляли социально-психологические и межличностные отношения, нередко вызывая состояние депрессии, снижения качества жизни. При детальной оценки гормонального фона этой группы женщин, было обнаружено, что они в большинстве страдали гиперандрогенией различного генеза.

Для детальной характеристики и сравнения гормонального фона пациентки среднего репродуктивного возраста были разделены на подгруппы:

**I подгруппу СГА** (смешанная гиперандрогения) составили 8 пациенток (n=8) в возрасте от 25 до 34 лет, средний возраст составил  $28,12 \pm 1,96$  лет

**II подгруппу НГА** (надпочечниковая гиперандрогения) составили 7 пациенток (n=7) в возрасте от 25 до 34 лет, средний возраст составил  $28,12 \pm 1,96$  лет

**III подгруппу ЯГА** (яичниковая гиперандрогения) составили 7 пациенток (n=7) в возрасте от 25 до 34 лет, средний возраст составил  $28,12 \pm 1,96$  лет

**IV Группа (контрольная)** - 20 здоровых женщин (n=20) репродуктивного возраста (без нарушений менструальной и генеративной функций), средний возраст  $31,13 \pm 0,95$  год.

Пациенткам проводилось гормональное исследование с определением полного профиля андрогенов.

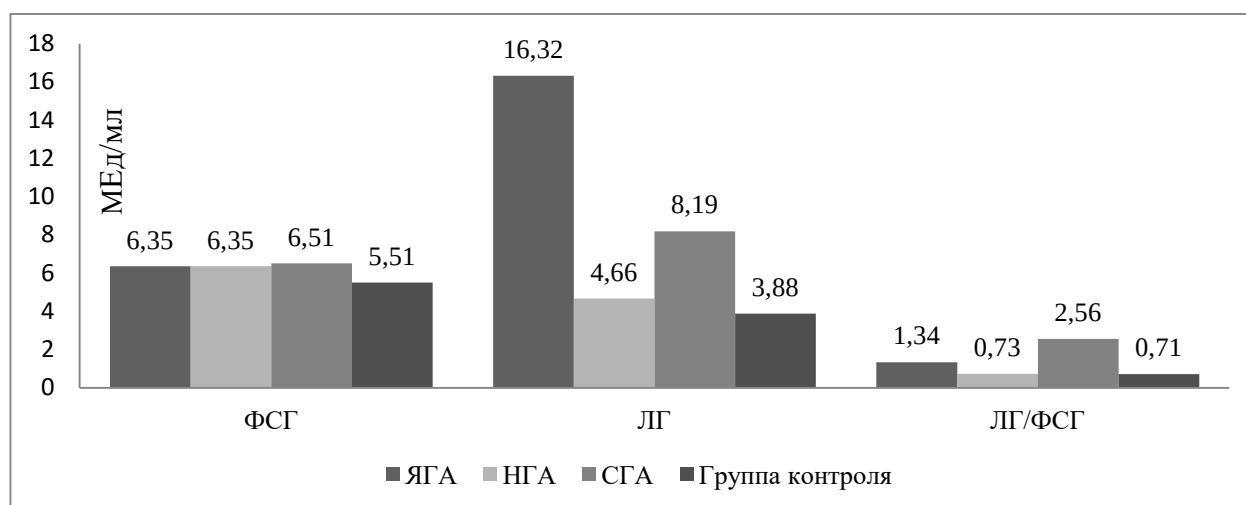
При исследовании гонадотропной функции гипофиза на 5-7-й день менструального цикла, у больных с СГА и ЯГА, выявлялись повышения секреции ЛГ до  $8,19 \pm 4,71$  мЕд/мл и  $16,32 \pm 1,22$  мЕд/мл, соответственно, достоверно превышающие показатели практически здоровых женщин (контрольная группа -  $3,88 \pm 0,25$  мЕд/мл) ( $p \leq 0,001$ ) и группы НГА ( $4,66 \pm 0,35$  мЕд/мл) ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 14).

**Таблица 14**

**Гормональная характеристика центральных пептидных гормонов у больных с различными формами гиперандрогении на 5-7 день менструального цикла**

| ГОРМОНЫ    | I СГА (n=8)        | II НГА (n=7)       | III ЯГА (n=7)      | IV Контроль        | Достоверные различия         |
|------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|
| ФСГ мЕд/мл | $6,51 \pm 2,51$    | $6,35 \pm 0,26$    | $6,35 \pm 0,25$    | $5,53 \pm 0,12$    | -                            |
| ЛГ мЕд/мл  | $8,19 \pm 4,71$    | $4,66 \pm 0,35$    | $16,32 \pm 1,22$   | $3,88 \pm 0,25$    | 1-2 ***<br>1-3 ***<br>2-3 ** |
| ЛГ/ФСГ     | $1,34 \pm 0,86$    | $0,73 \pm 0,04$    | $2,56 \pm 0,35$    | $0,71 \pm 0,02$    | 1-2*<br>2-3 **               |
| Прл мЕд/мл | $356,12 \pm 36,51$ | $265,79 \pm 29,71$ | $263,41 \pm 23,38$ | $353,21 \pm 28,23$ | 2-3*                         |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.



**Рис.3 Гормональная характеристика центральных пептидных гормонов у больных с различными формами гиперандрогении на 5-7 день менструального цикла**

Индекс ЛГ/ФСГ, как показатель нарушения гипоталамус–гипофиз–яичниковой системы, в группах СГА и ЯГА ( $1,34 \pm 0,86$  и  $2,56 \pm 0,35$ , соответственно) на 5-8-й день менструального цикла оказался повышенным и достоверно отличался от данного показателя контрольной и группы (0,71±0,02) с НГА ( $0,73 \pm 0,04$ ) ( $p \leq 0,05$  во всех случаях). Уровень ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ у больных ЯГА достоверно превышали показатели по сравнению с остальными группами ( $p \leq 0,05$ ).

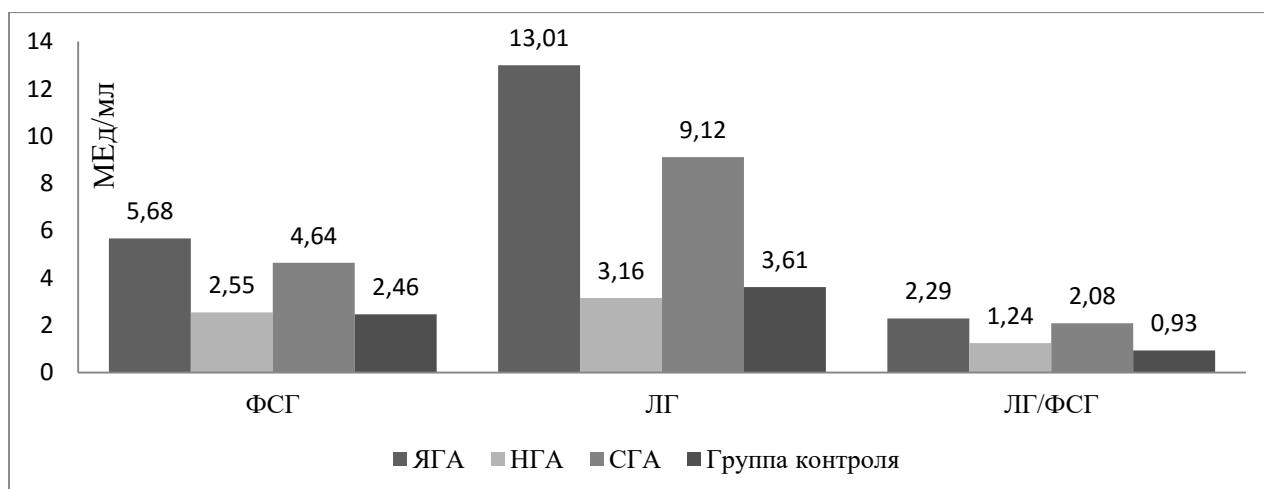
Исследования гонадотропной функции гипофиза на 21-23 день менструального цикла больным СГА и ЯГА, показал, что уровень ЛГ меняется незначительно, составляя в среднем  $9,12 \pm 4,81$  мЕД/мл и  $13,01 \pm 3,81$  мЕД/мл, соответственно, существенно превышающие показатели контрольной группы ( $3,61 \pm 1,81$  мЕД/мл) ( $p \leq 0,001$ ) и группы НГА ( $3,16 \pm 0,15$  мЕД/мл) ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 16). Индекс ЛГ/ФСГ, как показатель нарушения гипоталамус–гипофиз–яичниковой системы, в группах СГА и ЯГА на 21-23 день менструального цикла также оказался выше ( $2,08 \pm 0,96$  и  $2,29 \pm 0,24$ , соответственно) чем у женщин контрольной группы ( $1,46 \pm 0,45$ ), ( $p < 0,01$ ) и больных с НГА ( $1,24 \pm 0,03$ ), ( $p < 0,01$ ) (табл. 15).

**Таблица 15**

**Гормональная характеристика пептидных гормонов у больных с различными формами гиперандрогении на 21-23 день менструального цикла**

| ГОРМОНЫ      | I СГА<br>(n=8)     | II НГА<br>(n=7)    | III ЯГА<br>(n=7)    | IV<br>Контроль<br>(n=20) | Достовер.<br>Различий      |
|--------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| ФСГ мЕД/мл   | $4,64 \pm 1,92$    | $2,55 \pm 0,15$    | $5,68 \pm 0,91$     | $2,46 \pm 0,46$          | 1-2**<br>1-3*<br>2-3***    |
| ЛГ мЕД/мл    | $9,12 \pm 4,81$    | $3,16 \pm 0,15$    | $13,01 \pm 3,81$    | $3,61 \pm 1,81$          | 1-2***<br>1-3***<br>2-3*** |
| ЛГ/ФСГ       | $2,08 \pm 0,96$    | $1,24 \pm 0,03$    | $2,29 \pm 0,24$     | $1,46 \pm 0,45$          | 1-2*<br>2-3**              |
| Прл., мЕД/мл | $530,12 \pm 64,27$ | $373,51 \pm 29,26$ | $349,54 \pm 161,44$ | $363,52 \pm 33,21$       | 1-2**<br>1-3***<br>2-3**   |

ПРИМЕЧАНИЕ: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p<0.05$ ,  $p<0.01$  и  $p<0.001$ , соответственно.



**Рис. 4** Гормональная характеристика пептидных гормонов у больных с различными формами гиперандрогении на 21-23 день менструального цикла.

По нашим данным, уровень общего тестостерона на 5-7-й день менструального цикла у женщин с СГА ( $3,93 \pm 1,16$  нмоль/л) и ЯГА ( $4,16 \pm 0,43$  нмоль/л) был выше соответствующего показателя в группе с НГА ( $2,68 \pm 0,23$  нмоль/л) ( $p<0,01$ ) и контроля ( $1,18 \pm 0,12$  нмоль/л) ( $p<0,01$ ).

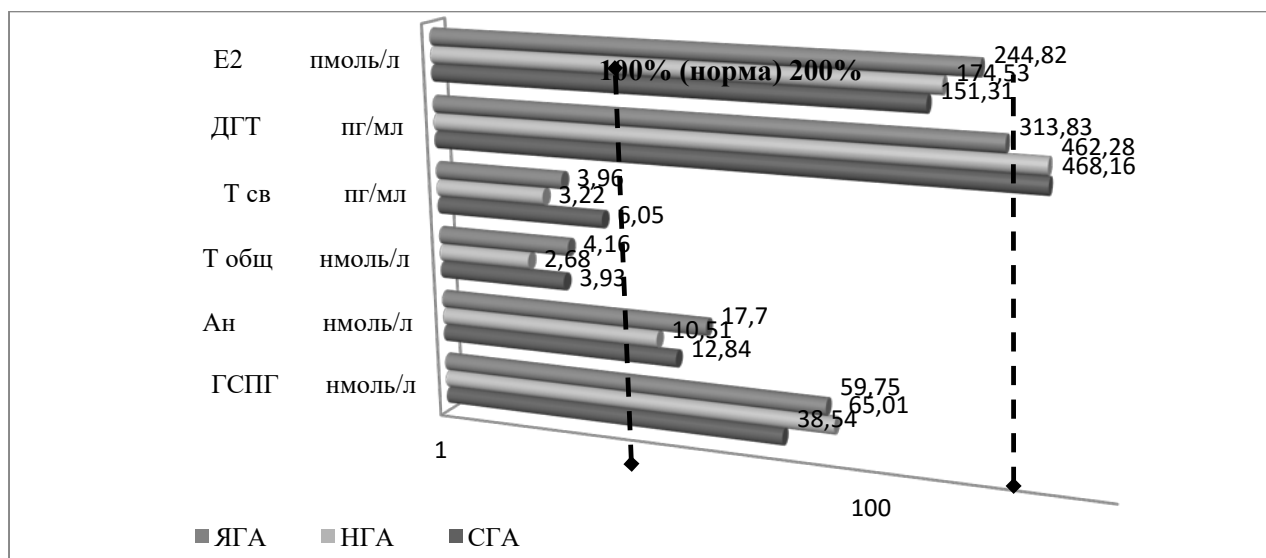
Уровень ГСПГ на 5-7-й день менструального цикла у больных СГА достоверно снижен ( $38,54 \pm 16,52$  нмоль/л), по сравнению с остальными группами сравнения ( $65,01 \pm 6,16$  нмоль/л,  $59,75 \pm 8,66$  нмоль/л и  $66,01 \pm 6,61$  во II-ой, III-ей и контрольной группах соответственно,  $p<0,01$  во всех случаях), что и увеличивает биодоступность андрогенов у больных СГА почти что вдвое. Свободная фракция тестостерона на 5-7-ой день менструального цикла выше у больных СГА ( $6,05 \pm 1,21$  пг/мл) по сравнению с остальными группами ( $3,22 \pm 1,15$  пг/мл,  $3,96 \pm 0,72$  пг/мл и  $2,22 \pm 0,41$  пг/мл во II-ой, III-ей и контрольной группах соответственно) ( $p<0,01$  во всех случаях). Свободная фракция тестостерона на 21-23-й день менструального цикла также выше у больных СГА ( $4,97 \pm 3,23$  пг/мл) по сравнению с остальными группами ( $1,83 \pm 0,32$  пг/мл,  $2,93 \pm 0,13$  пг/мл и  $2,18 \pm 0,41$  пг/мл во II-ой, III-ей и контрольной группах соответственно) ( $p<0,01$  во всех случаях) (табл. 16).

Таблица 16

**Стероидный профиль на 5-7-й день менструального цикла у больных с различными формами гиперандрогении**

| ГОРМОНЫ                  | I СГА<br>(n=8) | II НГА<br>(n=7) | III ЯГА<br>(n=7) | IV Контроль<br>(n=20) | Достовер.<br>различий     |
|--------------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------------|---------------------------|
| Е <sub>2</sub> , пмоль/л | 151,31±56,08   | 174,53±20,03    | 244,82±14,36     | 258,71±22,43          | 1-2p*<br>1-3p**<br>2-3p** |
| Т общ.,<br>нмоль/л       | 3,93±1,16      | 2,68±0,23       | 4,16±0,43        | 1,18±0,12             | 1-2p*<br>1-3p*<br>2-3***  |
| ГСПГ,<br>нмоль/л         | 38,54±16,52    | 65,01±6,16      | 59,75±8,66       | 66,01±6,61            | 1-2p**<br>1-3p**          |
| Т своб., пг/мл           | 6,05±1,21      | 3,22±1,15       | 3,96±0,72        | 2,22±0,41             | 1-2p**<br>1-3p**          |
| ДГТ, пг/мл               | 468,16±48,13   | 462,28±35,34    | 313,83±66,77     | 237,23±35,31          | 1-3p*<br>2-3p*            |
| Ан. нмоль/л              | 12,84±5,59     | 10,51±2,07      | 17,70±2,87       | 4,65±0,97             | 1-2p*<br>1-3p*<br>2-3p**  |

ПРИМЕЧАНИЕ: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.



**Рис. 5 Стероидный профиль на 5-7-й день менструального цикла у больных с различными формами гиперандрогении**

Индивидуальный анализ состояния репродуктивной системы у больных с СГА на 21-23 день менструального цикла подтверждает, что преобладающей формой нарушения является ановуляция (n=5 – 62,5%), из них у 3-х (37,5%)

гипоэстрогенная ановуляция, при этом, уровень эстрадиола во вторую фазу цикла составил  $158,76 \pm 45,98$  пмоль/л (от 120 пмоль/л ÷ 218 пмоль/л). У 2 (25%) пациенток СГА диагностирована нормоэстрогенная ановуляция: уровень эстрадиола составил –  $368,22 \pm 108,26$  пмоль/л (от 218 пмоль/л ÷ 539 пмоль/л). Гиперэстрогенная ановуляция выявлена только у 1 (12,5%) пациенток со средним уровнем эстрадиола в секреторную фазу менструального цикла  $792,42 \pm 111,41$  пмоль/л (от 610 пмоль/л ÷ 900 пмоль/л). Недостаточность лютеиновой фазы наблюдалась у 2 больных СГА (25%), при этом концентрация прогестерона в среднем составила  $22,78 \pm 2,67$  нмоль/л (19 нмоль/л ÷ 25 нмоль/л).

Во вторую фазу менструального цикла (21-23 день) полноценное желтое тело (диаметр 20-22 мм) по результатам УЗИ было обнаружено у всех женщин с НГА. Анализ гормонального профиля во вторую фазу цикла показал, что для больных с НГА характерны овуляторные циклы: уровень эстрадиола составил  $713,46 \pm 45,05$  пмоль/л (450 пмоль/л ÷ 854 пмоль/л), а прогестерона –  $53,17 \pm 1,65$  нмоль/л (34,78 нмоль/л ÷ 72,91 нмоль/л). Что касается группы больных ЯГА, то желтое тело отсутствовало у всех 7 пациенток с ЯГА, что свидетельствует об ановуляции и эндокринной форме бесплодия у всех больных данной группы. По данным гормонального исследования крови почти у всех больных наблюдалась нормоэстрогенная ановуляция: уровень эстрадиола составил  $271,59 \pm 15,93$  пмоль/л (195 пмоль/л ÷ 380 пмоль/л). При изучении стероидогенеза в яичниках базальный уровень эстрадиола оказался (5-7-й день менструального цикла  $151,31 \pm 5$ ) достоверно меньшим у больных СГА и НГА, по сравнению с контролем и составлял в среднем 6,08 пмоль/л и  $174,53 \pm 20,03$  пмоль/л соответственно, против  $258,71 \pm 22,43$  пмоль/л контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

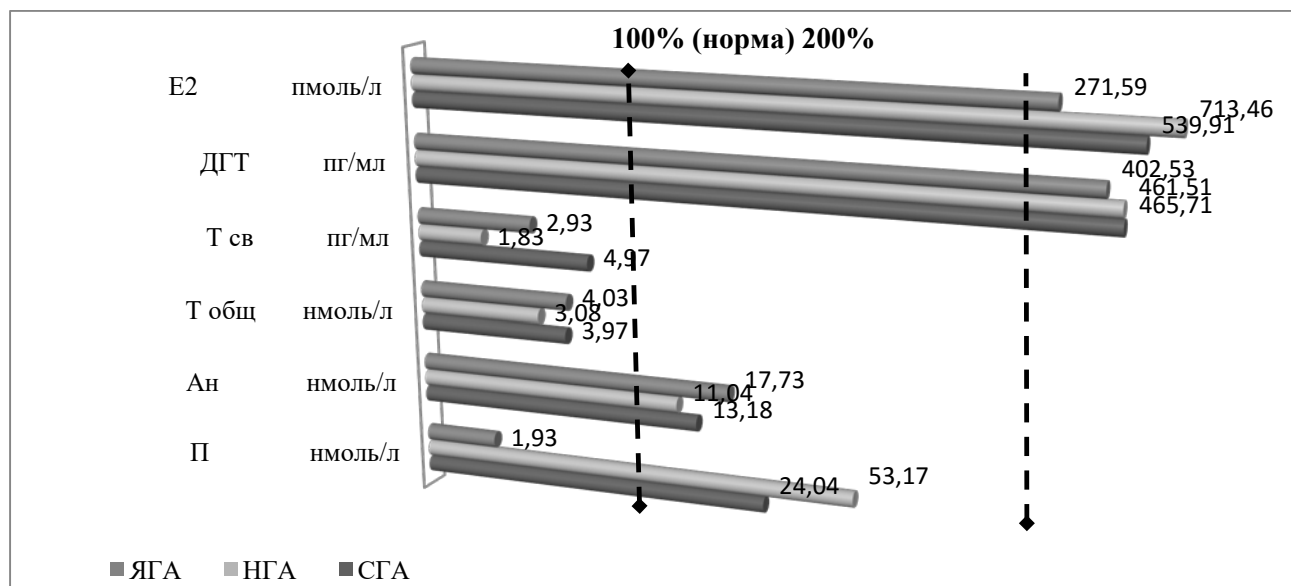
При сравнении уровни андрогенов у больных СГА с контрольной группой, оказалось, что и яичниковый, и надпочечниковый и периферический стероидогенез андрогенов нарушен, и все показатели достоверно различимы между группами ( $p < 0,001$ ). Гормональная характеристика больных с различными формами гиперандрогении представлена в таблице 18 (рис. 6)

Таблица 18

**Стероидный профиль на 21-23-й день менструального цикла у больных с различными формами гиперандрогении**

| Гормоны                    | I СГА<br>(n=8) | II НГА<br>(n=7) | III ЯГА<br>(n=7) | IV Контроль<br>(n=20) | Достовер.<br>различий   |
|----------------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Е2</b> , пмоль/л        | 539,91±81,42   | 713,46±45,05    | 271,59±15,93     | 570,31±32,08          | 1-2**<br>1-3**<br>2-3** |
| <b>П</b> , нмоль/л         | 24,04±19,47    | 53,17±1,65      | 1,93±0,76        | 58,11±11,8            | 1-2**<br>1-3**<br>2-3** |
| <b>Т обш.</b> ,<br>нмоль/л | 3,97±1,53      | 3,08±0,06       | 4,03±0,71        | 2,22±0,12             | 1-2*<br>2-3*            |
| <b>Т св.</b> , пг/мл       | 4,97±3,23      | 1,83±0,32       | 2,93±0,13        | 2,18±0,42             | 1-2**<br>1-3**<br>2-3*  |
| <b>ДГТ</b> , пг/мл         | 465,71±80,65   | 461,51 ± 1,43   | 402,53±96,48     | 237,23±35,51          | 1-3*<br>2-3*            |
| <b>Ан.</b> ,<br>нмоль/л    | 13,18±4,56     | 11,04±0,51      | 17,73±3,92       | 4,63±0,97             | 1-2*<br>2-3*            |

ПРИМЕЧАНИЕ: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.



**Рис.6 Стероидный профиль на 21-23-й день менструального цикла у больных с различными формами гиперандрогении**

Яичники также являются источником 50% всей продукции андростендиона. По нашим данным уровень андростендиона у больных СГА на 5-7-й день менструального цикла составляла  $12,84 \pm 5,59$  нмоль/л и в динамике

менструального цикла изменяется незначительно и составляет в среднем  $13,18 \pm 4,56$  нмоль/л (рис.3). Уровень андростендиона достоверно выше у больных СГА, по сравнению с II ( $p \leq 0,01$ ) и контрольной группой ( $p \leq 0,01$ ). Наиболее высокие показатели андростендиона нами было получено у больных с ЯГА ( $17,70 \pm 2,87$  нмоль/л) достоверно превышающие показатели андростендиона в группах СГА ( $12,84 \pm 5,59$  нмоль/л) ( $p \leq 0,01$ ) и НГА ( $10,51 \pm 2,07$  нмоль/л) ( $p \leq 0,01$ ).

Основным местом синтеза дигидротестостерона являются периферические ткани-мишени, в которых он реализует свою активность. Самый активный андроген, определяющий клинику кожных проявлений гиперандрогении, ДГТ, значительно повышен в группе СГА ( $468,16 \pm 48,31$  пг/мл) и НГА ( $462,28 \pm 35,34$  пг/мл), соответственно по сравнению с группой контроля  $237,23 \pm 35,31$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), а также с группой ЯГА  $313,83 \pm 66,77$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Уровень ДГТ у больных СГА в динамике менструального цикла изменяется незначительно и на 21-23 день менструального цикла составляет  $465,71 \pm 80,65$  пг/мл.

Уровень ГСПГ может колебаться в зависимости от действия различных гормонов и состояний. Повышение ГСПГ может быть обусловлено действием эстрогенов, эстроген-содержащих препаратов. В связи с чем, по нашему мнению, для оценки гиперандрогенного состояния организма, значение имеет не только абсолютный уровень андрогенов, а также соотношение андрогенов и эстрадиола (Тобщ/ $E_2$ ,  $E_2$ /Тсв, ДГТ/ $E_2$ ) (табл. 19, рис. 7).

**Таблица 19**

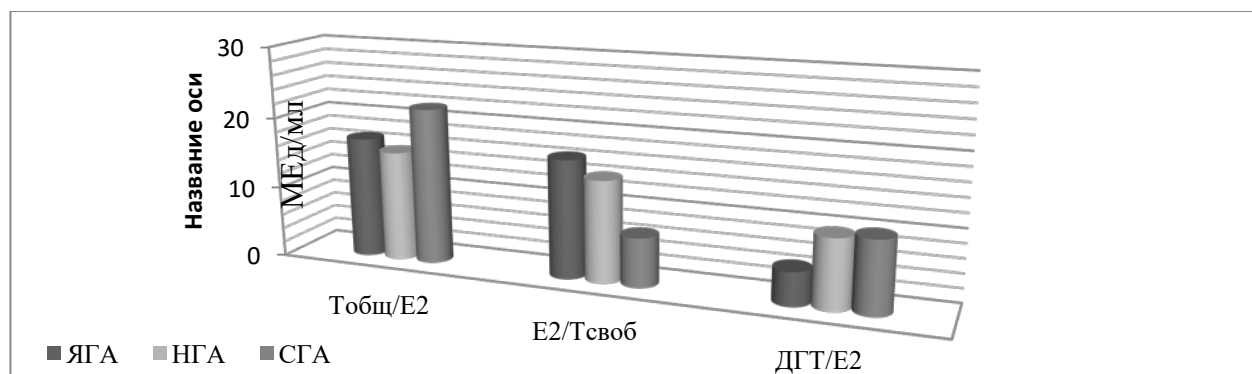
**Сравнительная характеристика гиперандрогенного состояния у больных с различными формами гиперандрогении на 5-7-й день м/цикла**

| ГОРМОНЫ              | I СГА<br>(n=8)   | II НГА<br>(n=7)  | III ЯГА<br>(n=7) | IV Контроль<br>(n=20) | Достовер.<br>различий  |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------|------------------------|
| Тобщ./ $E_2$         | $21,91 \pm 9,97$ | $15,41 \pm 3,27$ | $16,99 \pm 2,92$ | $7,01 \pm 0,22$       | 1-2**<br>1-3**<br>2-3* |
| $E_2$ /Тсвоб., пг/мл | $6,89 \pm 2,59$  | $14,23 \pm 1,65$ | $16,58 \pm 1,04$ | $33,47 \pm 3,48$      | 1-2**<br>1-3**<br>2-3* |



|                            |            |           |           |           |                        |
|----------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------------------|
| ДГТ/Е <sub>2</sub> , пг/мл | 10,09±0,12 | 9,72±1,36 | 4,69±0,44 | 3,37±0,31 | 1-2*<br>1-3**<br>2-3** |
|----------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------------------|

ПРИМЕЧАНИЕ: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p<0.05$ ,  $p<0.01$  и  $p<0.001$ , соответственно.



**Рис.7 Сравнительная характеристика гиперандрогенного состояния у больных с различными формами гиперандрогении на 5-7-й день м/цикла**

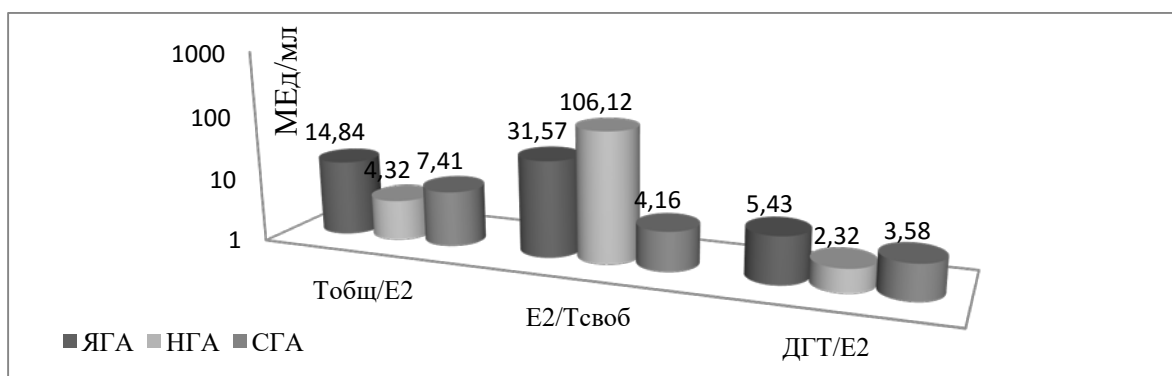
Менструального цикла оказалось достоверно большим у больных СГА ( $21,91\pm9,97$ ) ( $p<0,01$ ) по сравнению с контролем ( $7,01\pm0,22$ ) в связи со снижением базального уровня эстрадиола, и повышением общего тестостерона. На 21-23 день менструального цикла отношение Тобщ./Е<sub>2</sub> снижается до  $7,41\pm2,61$  ( $p\leq0,01$ ) за счет повышения уровня эстрадиола до  $539,91\pm81,42$  пмоль/л. Уровень Тобщ./Е<sub>2</sub> во всех группах с гиперандрогенией был повышен, как 5-7-й, так и 21-23-й день менструального цикла по сравнению с контролем ( $p<0,01$ ) (табл. 20, рис.8).

**Таблица 20**

**Сравнительная характеристика гиперандрогенного состояния у больных с различными формами гиперандрогении на 21-23-й день м/цикла**

| Гормоны             | I СГА<br>(n=8) | II НГА<br>(n=7) | III ЯГА<br>(n=7) | IV Контроль<br>(n=20) | Достовер.<br>различий    |
|---------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------------|--------------------------|
| Тобщ./ Е2           | 7,41±2,61      | 4,32±0,12       | 14,84±0,76       | 3,22±0,75             | 1-2**<br>2-3***<br>1-3** |
| Е2/Тсвоб.,<br>пг/мл | 31,57±11,28    | 106,12±14,59    | 26,24±3,48       | 70,42±3,48            | 1-2**<br>2-3**           |
| ДГТ/Е2              | 3,58±0,12      | 2,32±0,09       | 5,43±0,51        | 1,53±0,51             | 1-2**<br>1-3**<br>2-3**  |

ПРИМЕЧАНИЕ: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.



**Рис. 8 Сравнительная характеристика гиперандрогенного состояния у больных с различными формами гиперандрогении на 21-23-й день м/цикла**

В группе СГА уровень на 5-7-й день менструального цикла уровень Е2/Тсв. наименьший ( $6,89 \pm 2,59$ ), по сравнению с группами НГА ( $14,23 \pm 1,65$ ) ( $p \leq 0,01$ ) и ЯГА  $16,58 \pm 1,04$  ( $p \leq 0,01$ ), за счет более высокого уровня Тсв. и низкого базального уровня Е2.

Соотношение ДГТ/Е2 на 5-7-й день цикла наиболее высоким оказалось у больных СГА ( $10,09 \pm 0,12$ ,  $p \leq 0,01$ ) и НГА ( $9,72 \pm 1,36$ ,  $p \leq 0,01$ ) по сравнению с группой ЯГА ( $4,69 \pm 0,44$ ) и контроля ( $3,37 \pm 0,31$ ) (рис.7). У пациенток СГА в динамике менструального цикла также наблюдается снижения ДГТ/Е2 до  $4,58 \pm 0,12$  ( $p \leq 0,01$ ).

Соотношение ДГТ/Е2 на 21-23-й день цикла наиболее высоким оказалось у больных СГА ( $3,58 \pm 0,12$ ,  $p \leq 0,01$ ) и ЯГА ( $5,43 \pm 0,51$ ,  $p \leq 0,01$ ) по сравнению с группой НГА ( $2,32 \pm 0,09$ ) и контроля ( $1,53 \pm 0,51$ ) (рис.7). Пациенты с НГА на 21-23 день менструального цикла по гормональным показателям становится похожим пациенток контрольной группы, в связи с чем, можно полагать, что это группа является самая благополучная по отношению репродуктивной функции (рис.6). Сравнительная характеристика гиперандрогенного состояния у больных с различными формами ГА в динамике менструального цикла представлены на рис. 6.

Первично надпочечниковыми андрогенами являются ДЭА и ДЭА-С. Надпочечники продуцируют 70% ДЭА и 95% ДЭА-С. Уровень ДГЭА-С на 5-7

день менструального цикла у больных СГА ( $6,71 \pm 3,15$  мкмоль/л) достоверно превышает уровень ДГЭА-С в группах НГА ( $4,58 \pm 0,47$  мкмоль/л) ( $p \leq 0,01$ ) и ЯГА ( $4,15 \pm 1,46$  мкмоль/л) ( $p \leq 0,05$ ), также повышен по сравнению с группой контроля  $2,89 \pm 1,23$  мкмоль/л ( $p \leq 0,05$ ).

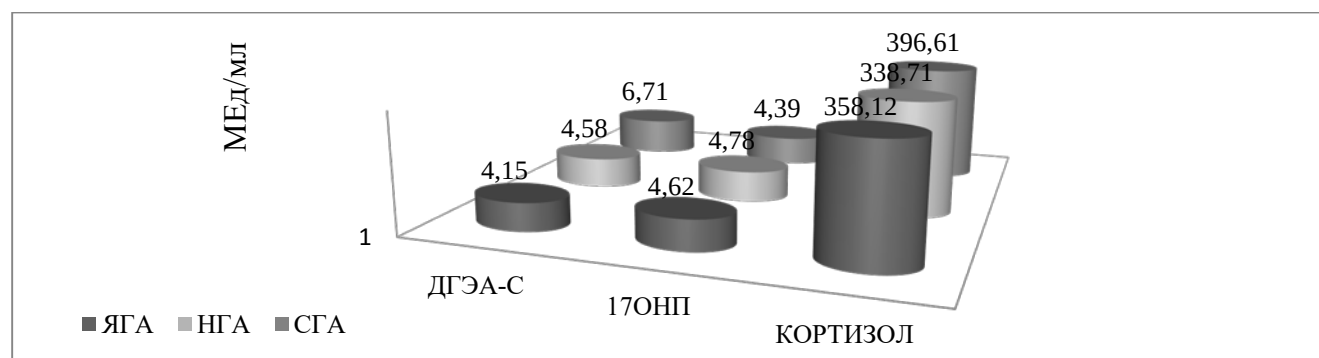
17ОНП как показатель недостаточности С-21 гидроксилазы, на 5-7-й день менструального цикла, повышен не только в группе СГА  $4,39 \pm 2,48$  нмоль/л ( $p \leq 0,05$ ), но и НГА  $4,78 \pm 1,68$  нмоль/л ( $p \leq 0,05$ ), а также, ЯГА  $4,62 \pm 0,83$  нмоль/л ( $p \leq 0,05$ ), по сравнению с группой контроля  $1,65 \pm 0,11$  нмоль/л (табл. 21, рис. 9).

**Таблица 21**

**Уровень надпочечниковых гормонов на 5-7-й день менструального цикла у больных с различными формами гиперандрогении**

| ГОРМОНЫ             | I СГА<br>(n=8)      | II НГА<br>(n=7)    | III ЯГА<br>(n=7)   | IV Контроль<br>(n=20) | Достовер.<br>различий |
|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| ДГЭА-С<br>мкмоль/л  | $6,71 \pm 3,15$     | $4,58 \pm 0,47$    | $4,15 \pm 1,46$    | $2,89 \pm 1,23$       | 1-2**<br>1-3*         |
| 17ОНП<br>нмоль/л    | $4,39 \pm 2,48$     | $4,78 \pm 1,68$    | $4,62 \pm 0,83$    | $1,65 \pm 0,11$       | -                     |
| КОРТИЗОЛ<br>нмоль/л | $396,61 \pm 148,23$ | $338,71 \pm 28,35$ | $358,12 \pm 34,79$ | $378,70 \pm 28,21$    | 1-2*<br>1-3*<br>2-3*  |

ПРИМЕЧАНИЕ: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.



**Рис.9 Уровень надпочечниковых гормонов на 5-7-й день менструального цикла у больных с различными формами гиперандрогении.**

В динамике менструального цикла наблюдается значительное увеличение уровня ДГЭА-С как у больных с СГА ( $9,15 \pm 2,91$  мкмоль/л), так и в группе НГА

(7,18±0,24мкмоль/л), достоверно превышающие показатели ЯГА (5,42±1,83мкмоль/л) ( $p \leq 0,05$ ) и группы контроля (2,92±1,13мкмоль/л) ( $p \leq 0,05$ ).

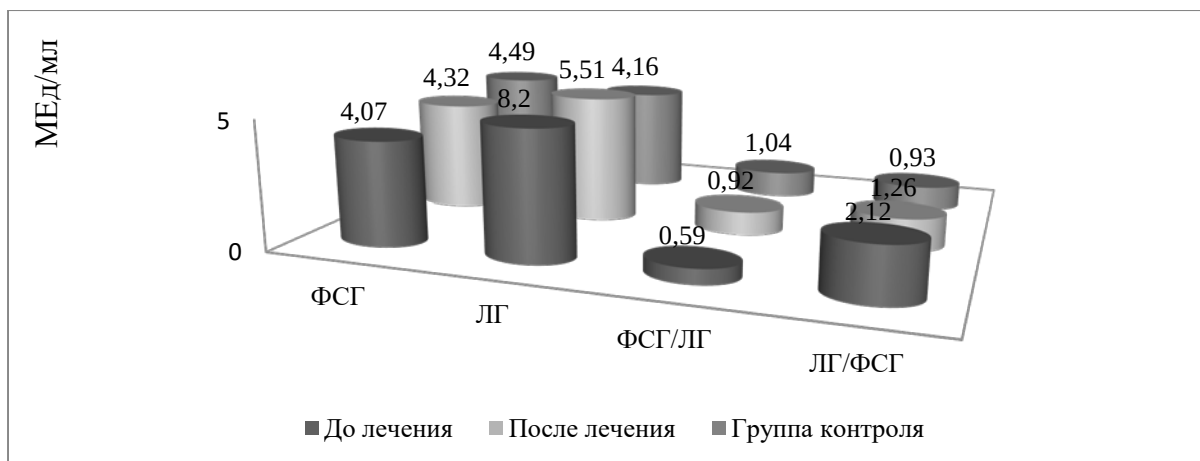
У больных ЯГА уровень 17ОН прогестерона на 21-23-й день менструального цикла меняется незначительно и составляет 4,65±1,83нмоль/л. При изучении содержания надпочечниковых гормонов у больных СГА было выявлено, что в лютеиновую фазу уровень кортизола значительно выше чем в фолликулярную и составляет в среднем 448,21±201,52нмоль/л и 346,61±148,15нмоль/л, ( $p \leq 0,05$ ), соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве случаев динамика 17ОН прогестерона у больных СГА повторяет динамику кортизола в течение менструального цикла, и достоверно повышается в среднем до 5,95±2,97нмоль/л ( $p \leq 0,05$ ) на 21-23 день менструального цикла. У больных с НГА он значительно повышается во вторую фазу цикла 11,36±0,53нмоль/л ( $p \leq 0,01$ ) в отличие от, ЯГА ( $p \leq 0,05$ ) и контроля ( $p \leq 0,05$ ), где уровни 17ОНП практически не меняются в динамике менструального цикла (табл. 22, рис. 10).

**Таблица 22**

**Уровень надпочечниковых гормонов у больных с различными формами гиперандрогении на 21-23-й день менструального цикла**

| <b>ГОРМОНЫ</b>              | <b>I СГА<br/>(n=8)</b> | <b>II НГА<br/>(n=7)</b> | <b>III ЯГА<br/>(n=7)</b> | <b>IV Контроль<br/>(n=20)</b> | <b>Достовер.<br/>различий</b> |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>ДГЭА-С,<br/>мкмоль/л</b> | 9,15±2,91              | 7,18±0,24               | 5,42±1,83                | 2,92±1,11                     | 1-2*<br>1-3**<br>2-3*         |
| <b>17 ОНП,<br/>нмоль/л</b>  | 5,95±2,97              | 11,36±0,53              | 4,65±1,83                | 1,65±0,11                     | 1-2***<br>2-3**<br>1-3*       |
| <b>КОРТИЗОЛ<br/>нмоль/л</b> | 448,21±201,52          | 308,11±18,31            | 364,43±24,49             | 338,72±26,61                  | 1-2***<br>1-3*<br>2-3*        |

ПРИМЕЧАНИЕ: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.



**Рис. 10 Уровень надпочечниковых гормонов у больных с различными формами гиперандрогении на 21-23-й день менструального цикла**

Таким образом, повышение уровня 17ОНП во вторую фазу в группе НГА происходит за счет превращения прогестерона в 17ОНП в надпочечниках.

По результатам проведенного исследования нами был разработан алгоритм дифференциальной диагностики женщин с различными формами гиперандрогении.

Таким образом, сочетанная форма гиперандрогении является клинически тяжелой и наиболее трудной формой для диагностики и последующей гормональной терапии. У данной группы пациенток выявляются нарушения как менструальной и репродуктивной функции, так и на всех этапах метаболизма андрогенов, что и требует патогенетической коррекции нарушенного гормонального гомеостаза как на уровне яичников, так и надпочечников

### **3.1.2. Сравнительная оценка состояния репродуктивной системы пациенток позднего репродуктивного возраста с бесплодием**

В оценке репродуктивной функции при бесплодии не менее важная роль отводится исследованию *гормонального профиля*, что подтверждается результатами нашего исследования. При проведении комплексного гормонального обследования на 5-7 и 21-23 дни менструального цикла, среди обследуемых нами пациенток были выявлены достоверные отличия в концентрации пептидных и стероидных гормонов.

В ходе исследования функционального состояния репродуктивной системы на 5-7 день менструального цикла в группах пациенток с бесплодием были

выявлены достоверные различия. Как видно из данных таблицы № 23 в группе женщин ПРВ зафиксировано наибольшее значение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Так, концентрация ФСГ у больных I группы 25-34 лет ( $6,33 \pm 0,29$  МЕд/л) не была увеличена и достоверно не отличалась от аналогичного показателя пациенток из группы контроля ( $6,48 \pm 0,13$  МЕд/мл,  $p < 0,05$ ). В II группе 35-44 лет значение ФСГ ( $6,85 \pm 1,19$  МЕд/мл) имело тенденцию к увеличению по отношению к группе контроля, но нами не было обнаружено достоверной разницы. Исследуя значение ингибина В, обнаружено, что его уровень повторяет закономерности динамики уровня ФСГ. Среди пациенток II группы старше 40 лет показатель ингибина В (по отношению к группе контроля) был достоверно снижен до  $29,25 \pm 9,31$  пг/мл, в то время как в I группе аналогичное значение -  $89,74 \pm 8,11$  пг/мл, имело лишь тенденцию к уменьшению. Иная ситуация сложилась в отношении антимюллерова гормона (АМГ). В отличие от показателя ФСГ и ингибина В, уровень АМГ был достоверно снижен только в группе женщин старше 40 лет.

Что касается ЛГ, то его средний уровень был повышен (по отношению к значению группы контроля  $3,62 \pm 0,11$  МЕд/мл) в I и II группах женщин СРВ и ПРВ ( $6,16 \pm 0,85$  МЕд/мл и  $5,84 \pm 0,72$  МЕд/мл). Достоверных различий в концентрации ТТГ, пролактина и кортизола у пациенток с бесплодием по сравнению с группой контроля, выявлено не было (табл. 23, рис. 11).

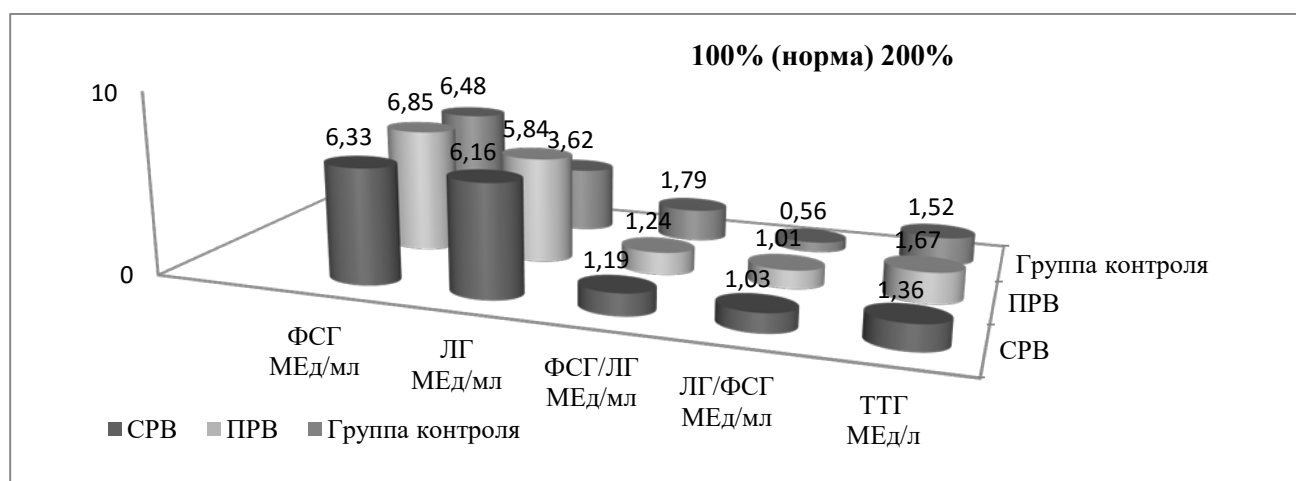
**Таблица 23**

**Результаты исследования пептидных гормонов на 5-7 день цикла у пациенток с эндокринным бесплодием до лечения**

| Параметры            | Группа I<br>СРВ<br>(n = 22 ) | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26 ) | Группа<br>Группа<br>контроля<br>(n = 30) | Достовер.<br>различий   |
|----------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|
| ФСГ, МЕд/мл          | $6,33 \pm 0,29$              | $6,85 \pm 1,19$               | $6,48 \pm 0,13$                          | 1-2**<br>1-3*           |
| ЛГ, МЕд/мл           | $6,16 \pm 0,85$              | $5,84 \pm 0,72$               | $3,62 \pm 0,11$                          | 1-2***<br>2-3*          |
| ФСГ/ЛГ<br>(в МЕд/мл) | $1,19 \pm 0,09$              | $1,24 \pm 0,20$               | $1,79 \pm 0,05$                          | 1-2*<br>1-3**<br>2-3*** |

|                             |              |              |              |                             |
|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------------|
| <b>ЛГ/ФСГ</b><br>(в МЕд/мл) | 1,03±0,16    | 1,01±0,18    | 0,56±0,02    | <b>1-3**</b><br><b>2-3*</b> |
| <b>ТТГ, МЕд/л</b>           | 1,36±0,25    | 1,67±0,14    | 1,52±0,12    | -                           |
| <b>Прл, МЕд/л</b>           | 416,54±79,95 | 316,92±34,22 | 284,41±25,21 | -                           |
| <b>Кортизол</b><br>нмоль/л  | 389,3±33,02  | 333,67±31,18 | 363,1±13,43  | -                           |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p<0.05$ ,  $p<0.01$  и  $p<0.001$ , соответственно.



**Рис.11 Результаты исследования пептидных гормонов на 5-7 день цикла у пациенток с эндокринным бесплодием до лечения.**

При оценке уровня пептидных гормонов на 21-23 день менструального цикла, в I группе и во II группе пациенток с бесплодием выявили достоверное увеличение средних показателей ЛГ ( $8,20\pm1,09$ МЕд/мл и  $5,54\pm0,79$ МЕд/мл, соответственно) и соотношения ЛГ/ФСГ ( $2,12\pm0,22$ МЕд/мл и  $1,64\pm0,25$ МЕд/мл, соответственно) по отношению к соответствующим показателям группы контроля ( $4,16\pm0,11$ МЕд/мл и  $0,93\pm 0,01$ МЕд/мл) (табл. 24, рис. 12).

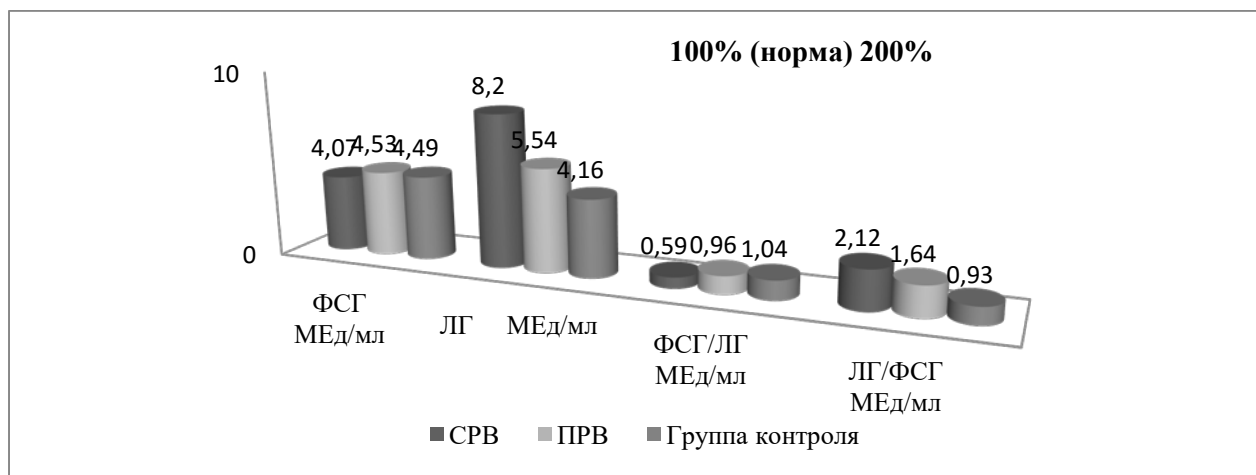
**Таблиц 24**

**Результаты исследования пептидных гормонов на 21-23 день цикла у пациенток с эндокринным бесплодием до лечения**

| Параметры          | Группа I<br>СРВ<br>(n = 22) | Группа I<br>ПРВ<br>(n = 26) | Группа<br>контроля<br>(n = 30) | Достовер.<br>различий                      |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>ФСГ, МЕд/мл</b> | $4,07\pm0,34$               | $4,53\pm0,96$               | $4,49\pm0,12$                  | -                                          |
| <b>ЛГ, МЕд/мл</b>  | $8,20\pm1,09$               | $5,54\pm0,79$               | $4,16\pm0,11$                  | <b>1-2*</b><br><b>1-3*</b><br><b>2-3**</b> |
| <b>ФСГ/ЛГ</b>      | $0,59\pm0,07$               | $0,96\pm0,39$               | $1,04\pm0,04$                  | <b>1-2*</b>                                |

|                             |           |           |           |                  |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| (в МЕд/мл)                  |           |           |           | 2-3**            |
| <b>ЛГ/ФСГ</b><br>(в МЕд/мл) | 2,12±0,22 | 1,64±0,25 | 0,93±0,01 | 1-3***<br>2-3*** |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p<0.05$ ,  $p<0.01$  и  $p<0.001$ , соответственно.



**Рис.12 Результаты исследования пептидных гормонов на 21-23 день цикла у пациенток с эндокринным бесплодием до лечения**

Не менее значимым показателем, который необходим для проведения адекватной оценки состояния и коррекции нарушений репродуктивной системы при бесплодии, являются данные уровня основного эстрогена – эстрадиола (Е2). Стартовый уровень эстрадиола в плазме крови у пациенток с бесплодием II группы превышал нормативные показатели женщин репродуктивного возраста и достоверно отличался от данных группы контроля. Так, при оценке концентрации эстрадиола (Е2), было отмечено, что в I группе с бесплодием его значение не выше показателей контрольной группы  $244,31 \pm 9,49$  пмоль/л ( $p<0,05$ ) на 5-7 день цикла. Эстрадиол в II группе  $342,22 \pm 34,76$  пмоль/л, значительно выше значения группы CPB и также достоверно различно с данными группы сравнения ( $p<0,01$ ) и контроля ( $p<0,05$ ). Принимая во внимание тот факт, что основным признаком деления всех обследуемых пациенток с бесплодием на группы является возраст, представляется интересным проведение исследования и сравнительного анализа показателей основных андрогенов, вырабатываемых яичниками и надпочечниками. Как известно, основными андрогенами надпочечников являются – дегидроэпиандростендион и его сульфат (ДГЭА-С) и 17-гидроксипрогестерон



(17-ОНР); яичников – тестостерон (Т) и андростендион (Ан). Оценивая концентрацию тестостерона общего (Тобщ), обнаружено, что максимальное его значение было зафиксировано в I группе пациенток с бесплодием  $2,96 \pm 0,14$  нмоль/л, хотя оно и имело достоверную разницу от аналогичного показателя группы контроля  $1,55 \pm 0,09$  нмоль/л, и достоверно отличалось от значения II группы  $2,19 \pm 0,23$  нмоль/л, ( $p < 0,05$ ). При оценке качественных показателей соотношения Тобщ/Е2 на 5-7 день цикла, было отмечено его снижение в II группе ( $8,23 \pm 1,25$  нмоль/л) против значения I группы  $15,76 \pm 2,27$  нмоль/л, ( $p < 0,001$ ), а в группе контроля  $6,43 \pm 0,42$  нмоль/л, ( $p < 0,05$ ). В II группе с бесплодием Тобщ/Е2 составил  $8,23 \pm 1,25$  нмоль/л, что ниже, чем в группе I и ( $p < 0,01$ ).

В настоящем исследовании так же определялась концентрация тестостерона свободного (Тсв), который является более чувствительным методом в диагностике состояния яичников. Значение Тсв, аналогично показателю Тобщ, так же было максимальным в I группе пациенток с бесплодием и составило  $2,67 \pm 0,64$  нмоль/л, что достоверно отличалось против  $1,41 \pm 0,73$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) и  $1,51 \pm 0,06$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ) во II группе и контрольной, соответственно. Индекс Е2/Тсв. на 5-7 день цикла был значительно повышен в II группе ПРВ ( $261,53 \pm 120,05$  пг/мл) в сравнении с I группой ( $30,01 \pm 12,61$  пг/мл) и в отношении группы контроля ( $44,92 \pm 1,81$  пг/мл).

Наиболее важным метаболитом тестостерона является дегидротестостерон (ДГТ), уровень которого дает представление о характере изменений в репродуктивной системе больных с бесплодием. Концентрация ДГТ и его отношения к эстрадиолу (ДГТ/Е2) в I группе ( $370,78 \pm 27,87$  пг/мл;  $9,23 \pm 1,35$  пг/мл) были значительно выше аналогичных показателей II группы, ( $187,92 \pm 28,72$  пг/мл), и имели достоверные отличия от группы контроля ( $178,53 \pm 6,67$  пг/мл;  $2,73 \pm 0,15$  пг/мл). Уровни андростендиона (Ан) основной группы ( $4,43 \pm 0,41$  нмоль/л и  $6,16 \pm 0,83$  нмоль/л, соответственно) достоверно не отличались от контрольного значения ( $4,96 \pm 0,52$  нмоль/л), но оказались достоверно ниже, чем в I группе ( $11,54 \pm 1,3$  нмоль/л).

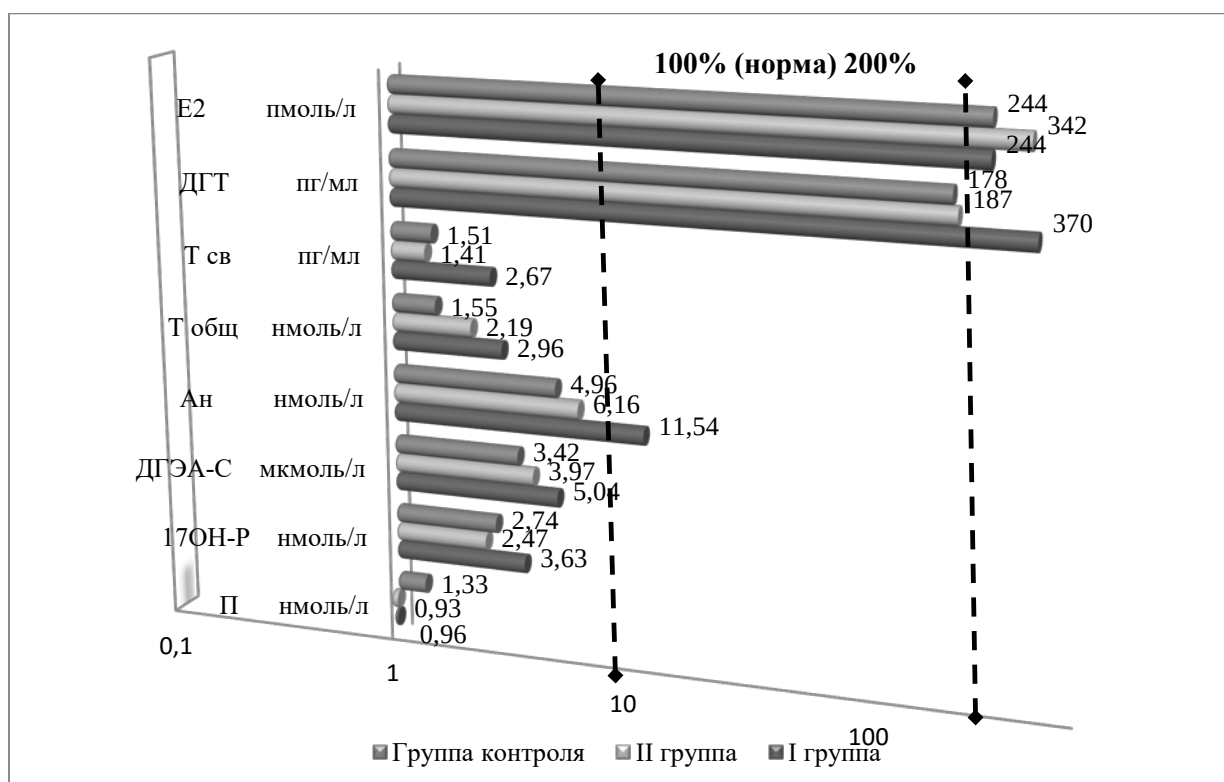
При анализе результатов надпочечниковых гормонов, выявлено достоверное повышение уровня ДГЭА-С в I клинической группе до  $5,04 \pm 0,41$  мкмоль/л по сравнению с  $3,97 \pm 0,42$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ) во II группе и против  $3,42 \pm 0,17$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ) в группе контроля. Повышение уровня 17-ОНР отмечено в I группе -  $3,63 \pm 0,39$  нмоль/л по сравнению со II группой -  $2,47 \pm 0,40$  нмоль/л, и группой контроля -  $2,74 \pm 0,23$  нмоль/л, эти отличия статистически не достоверны по отношению друг к другу (табл. 25, рис. 13).

**Таблица 25**

**Результаты исследования стероидных гормонов на 5-7 день цикла у пациенток с эндокринным бесплодием до лечения**

| Параметры                 | Группа I<br>СРВ<br>(n = 22) | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26) | Группа<br>контроля<br>(n = 30) | Достовер.<br>различий      |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| <b>Е2</b> , пмоль/л       | $224,01 \pm 22,95$          | $342,22 \pm 34,76$           | $244,31 \pm 9,49$              | 1-2*<br>1-3*               |
| <b>П</b> , нмоль/л        | $0,96 \pm 0,08$             | $0,93 \pm 0,14$              | $1,33 \pm 0,09$                | 1-3***<br>1-2*<br>2-3**    |
| <b>П/Е2</b> (в нмоль/л)   | $4,67 \pm 0,52$             | $3,09 \pm 0,57$              | $5,45 \pm 0,36$                | 1-2*<br>1-3***<br>2-3**    |
| <b>Т общ</b> , нмоль/л    | $2,96 \pm 0,14$             | $2,19 \pm 0,23$              | $1,55 \pm 0,09$                | 1-2***<br>1-3**<br>2-3*    |
| <b>Т св</b> , нмоль/л     | $2,67 \pm 0,64$             | $1,41 \pm 0,73$              | $1,51 \pm 0,06$                | 1-2*<br>1-3***             |
| <b>ДГТ</b> , пг/мл        | $370,78 \pm 27,87$          | $187,92 \pm 28,72$           | $178,53 \pm 6,67$              | 1-2***<br>1-3***<br>2-3*** |
| <b>Тоб/Е2</b> (в нмоль/л) | $15,76 \pm 2,27$            | $8,23 \pm 1,25$              | $6,43 \pm 0,42$                | 1-2***<br>1-3**<br>2-3***  |
| <b>Е2/Тсв</b> (в пг/мл)   | $30,01 \pm 12,61$           | $261,53 \pm 120,50$          | $44,92 \pm 1,81$               | 1-2*<br>1-3**              |
| <b>ДГТ/Е2</b> (в пг/мл)   | $9,23 \pm 1,35$             | $2,83 \pm 0,56$              | $2,73 \pm 0,15$                | 1-2***<br>2-3*             |
| <b>Ан</b> , нмоль/л       | $11,54 \pm 1,30$            | $6,16 \pm 0,83$              | $4,96 \pm 0,52$                | 1-2***<br>1-3***<br>2-3*   |
| <b>ДГЭА-С</b> , мкмоль/л  | $5,04 \pm 0,41$             | $3,97 \pm 0,42$              | $3,42 \pm 0,17$                | 1-2**<br>1-3**<br>2-3*     |
| <b>17ОН-Р</b> , нмоль/л   | $3,63 \pm 0,39$             | $2,47 \pm 0,40$              | $2,74 \pm 0,23$                | 1-2*                       |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.



**Рис. 13 Результаты исследования стероидных гормонов на 5-7 день цикла у пациенток с эндокринным бесплодием до лечения**

С целью более детальной оценки функционирования репродуктивной системы у женщин с бесплодием проведено исследование гормонального статуса на 21-23 день менструального цикла, в результате чего были выявлены некоторые отличительные особенности. Сравнивая концентрацию эстрадиола среди пациенток с бесплодием, обнаружено, что в II группе женщин уровень E2 был самым высоким и составил  $561,33 \pm 83,16$  пмоль/л, при этом имел достоверное отличие по сравнению с показателем I группы -  $439,8 \pm 33,34$  пмоль/л, группы контроля -  $463,35 \pm 39,31$  пмоль/л. Помимо этого, изучая уровень прогестерона (П), определено достоверно низкое его значение во всех группах с бесплодием, так в группе I прогестерон составил  $14,07 \pm 2,74$  нмоль/л, в группе II -  $17,34 \pm 2,32$  нмоль/л, что достоверно ниже показателя группы контроля -  $52,31 \pm 2,10$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Сравнивая межгрупповые показатели основных андрогенов в динамике менструального цикла, значительных изменений обнаружено не было. А именно, уровень тестостерона общего на 21-23 день цикла остался также достоверно снижен, в группе контроля  $1,58 \pm 0,11$  нмоль/л), как по отношению к I

группе  $3,03 \pm 0,13$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ), так и в сравнении со II группой  $2,49 \pm 0,22$  нмоль/л, ( $p < 0,001$ ), с незначительной тенденцией к росту в динамике менструального цикла. Показатель тестостерона свободного в отличие от тестостерона общего в динамике менструального цикла, имел тенденцию к снижению. Так, в группе II значение Тсв. в среднем было равно  $1,23 \pm 0,48$  нмоль/л, что по-прежнему было ниже показателей I группы и контрольной группы -  $1,49 \pm 0,10$  нмоль/л, соответственно. Концентрация ДГТ в I группе пациенток СРВ на 21-23 день цикла составила  $394,62 \pm 26,06$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), что значительно выше, чем в II группе пациенток ПРВ и составила  $146,38 \pm 19,77$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), соответственно. Концентрация ДГТ в группе контроля  $238,41 \pm 9,13$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), что превышало значение ДГТ в группе II. При оценке уровня андростендиона, определены достоверно низкие значения данного показателя в контрольной ( $5,77 \pm 0,39$  нмоль/л) и II ( $5,87 \pm 0,27$  нмоль/л) группах по сравнению с группой I ( $12,52 \pm 0,65$  нмоль/л), ( $p < 0,001$ ). Анализируя данные соотношений основных андрогенов с эстрадиолом в динамике менструального цикла, следует отметить некоторые изменения. Принимая во внимание повышение уровня эстрадиола на 21-23 день цикла, показатели соотношения Тобщ/Е2 несколько снижаются, но характер межгрупповых отличий остается прежним. Таким образом, соотношение Тобщ/Е2 в группе I на 21-23 день цикла составило  $9,70 \pm 1,69$  в нмоль/л, что достоверно выше данного показателя группы II, где Тобщ/Е2 составил  $4,97 \pm 0,71$  нмоль/л, ( $p < 0,01$ ). Иная ситуация прослеживается с качественным показателем Е2/Тсв. Его значение в I клинической группе составляет  $85,67 \pm 19,82$  в пг/мл, что определенно выше значения в первой фазе цикла и отличается с высокой степенью достоверности от показателя, ( $p < 0,001$ ) II группы  $198,78 \pm 72,27$  в пг/мл, но достоверно не отличается от контрольной -  $87,07 \pm 7,59$  в пг/мл, ( $p < 0,001$ ). Соотношение ДГТ/Е2 в группе II на 21-23 день цикла, по сравнению с данными 5-7 дня цикла, значительно снижаются до  $1,19 \pm 0,26$  в пг/л, соответственно и является более низкими в сравнении со значениями I группы -  $5,06 \pm 0,81$  в пг/мл, ( $p < 0,001$ ) и группы контроля -  $1,77 \pm 0,06$  в пг/мл, ( $p < 0,001$ ).

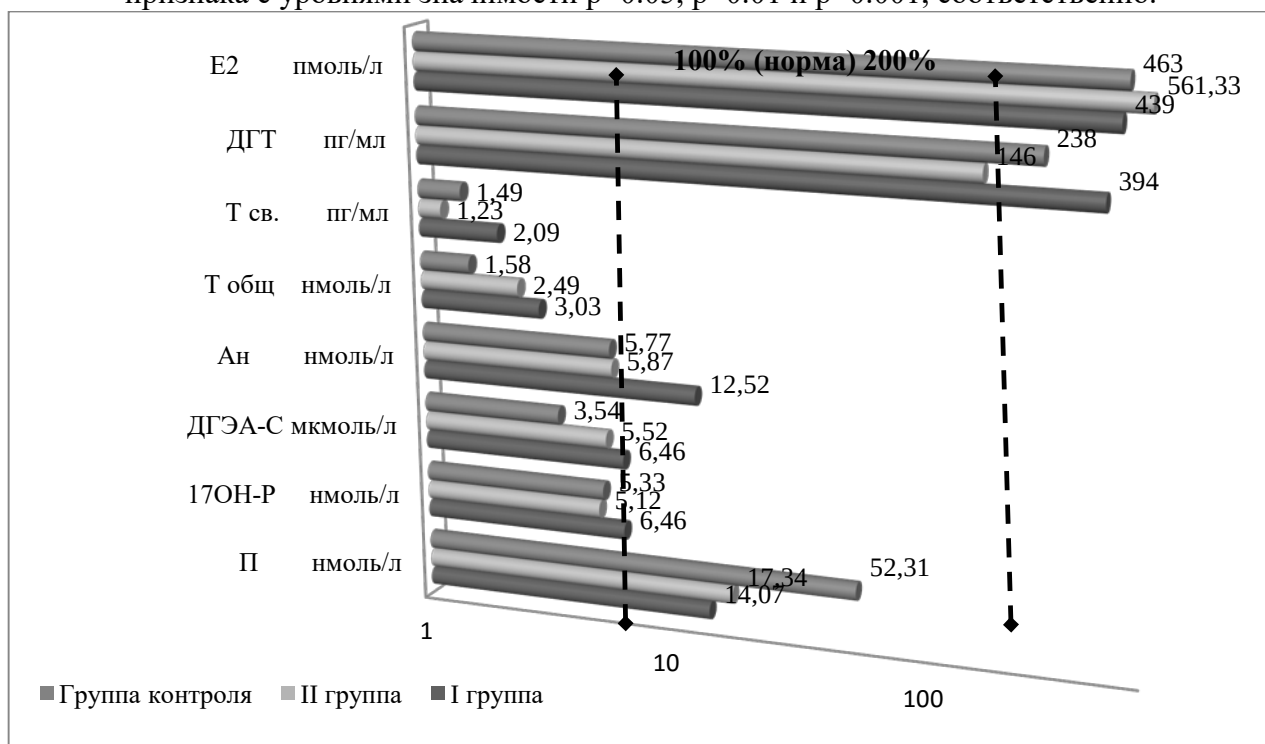
При отслеживании уровня надпочечниковых гормонов, обнаружено, что на протяжении менструального цикла происходило их повышение. Концентрация ДГЭА-С и 17-ОНР на 21-23 день цикла в группе с бесплодием I увеличилась до  $6,46 \pm 0,69$  мкмоль/л и  $6,46 \pm 0,41$  нмоль/л, соответственно, и так же выросли значения в группе II -  $5,52 \pm 0,37$  мкмоль/л и  $5,12 \pm 0,69$  нмоль/л, соответственно. В группе контроля обращает на себя внимание рост значения 17-ОНР  $5,33 \pm 0,37$  нмоль/л (табл. 26, рис. 14).

**Таблица 26**

**Результаты исследования стероидных гормонов на 21-23 день цикла у пациенток с эндокринным бесплодием до лечения**

| Параметры                     | Группа I<br>СРВ<br>(n = 22) | Группа II<br>ПРВ<br>(n = 26) | Группа<br>контроля<br>(n = 30) | Достовер.<br>различий      |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| <b>Е2</b> , пмоль/л           | $439,8 \pm 33,34$           | $561,33 \pm 83,16$           | $463,35 \pm 39,31$             | 1-2**<br>1-3*              |
| <b>П</b> ,<br>нмоль/л         | $14,07 \pm 2,74$            | $17,34 \pm 2,32$             | $52,31 \pm 2,10$               | 1-3***<br>1-3***<br>2-3*** |
| <b>П/Е2</b><br>(в нмоль/л)    | $48,86 \pm 7,39$            | $23,32 \pm 5,57$             | $106,3 \pm 4,09$               | 1-3*<br>1-2*<br>2-3***     |
| <b>Т общ</b> , нмоль/л        | $3,03 \pm 0,13$             | $2,49 \pm 0,22$              | $1,58 \pm 0,11$                | 1-2***<br>2-3***           |
| <b>Т св</b> , нмоль/л         | $2,09 \pm 0,55$             | $1,23 \pm 0,48$              | $1,49 \pm 0,10$                | 1-3***<br>2-3*             |
| <b>ДГТ</b> , пг/мл            | $394,62 \pm 26,06$          | $146,38 \pm 19,77$           | $238,41 \pm 9,13$              | 1-2***<br>1-3***<br>2-3*** |
| <b>Тобщ/Е2</b><br>(в нмоль/л) | $9,70 \pm 1,69$             | $4,97 \pm 0,71$              | $3,17 \pm 0,17$                | 1-2*<br>1-3**<br>2-3**     |
| <b>Е2/Тсв</b><br>(в пг/мл)    | $85,67 \pm 19,82$           | $198,78 \pm 72,27$           | $87,07 \pm 7,59$               | 1-2***<br>1-3***<br>2-3**  |
| <b>ДГТ/Е2</b><br>(в пг/мл)    | $5,06 \pm 0,81$             | $1,19 \pm 0,26$              | $1,77 \pm 0,06$                | 1-2***<br>1-3***<br>2-3*** |
| <b>Ан</b> , нмоль/л           | $12,52 \pm 0,65$            | $5,87 \pm 0,27$              | $5,77 \pm 0,39$                | 1-2***<br>1-2***<br>2-3*** |
| <b>ДГЭА-С</b> , мкмоль/л      | $6,46 \pm 0,69$             | $5,52 \pm 0,37$              | $3,54 \pm 0,38$                | 1-2**<br>1-3**<br>2-3***   |
| <b>17-ОНР</b> , нмоль/л       | $6,46 \pm 0,41$             | $5,12 \pm 0,69$              | $5,33 \pm 0,37$                | 1-2**<br>1-3*              |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.



**Рис. 14 Результаты исследования стероидных гормонов на 21-23 день цикла у пациенток с эндокринным бесплодием до лечения**

Таким образом, при проведении сравнительного анализа гормонального статуса и данных УЗИ в группах с бесплодием в динамике менструального цикла, мы выявили следующие особенности, а именно, у пациенток II клинической группы пациенток с бесплодием были выявлены две основные формы нарушения репродуктивной системы с преобладанием НЛФ по гипопрогестероновому типу и зафиксирована ановуляция по гиперэстрогенному типу.

Данные нарушения сопровождались значительным повышением концентрации эстрадиола в фолликулярную ( $342,22 \pm 34,76$  пмоль/л) фазу цикла и выраженным снижением уровня прогестерона в лютеиновую фазу цикла ( $17,34 \pm 2,32$  нмоль/л). Что касается уровней основных андрогенов яичников и надпочечников в данной группе, следует отметить увеличение их значений по отношению к группе пациенток ПРВ и значительное снижение в сравнении с группой среднего репродуктивного возраста.

Структура нарушений репродуктивной функции у пациенток I группы среднего репродуктивного возраста значительно отличалась. Так, основной

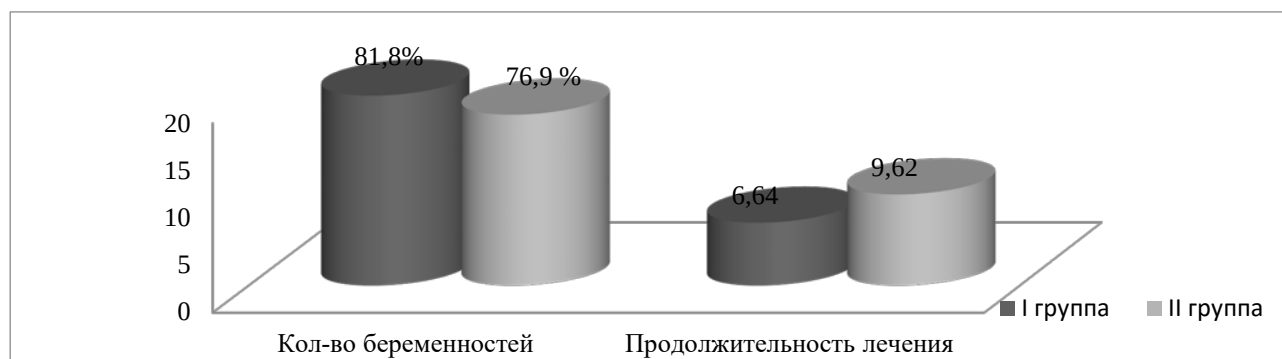
формой нарушения репродуктивной системы явилась ановуляция, доля которой практически поровну распределилась на нормо- и гипоестрогенный типы.

Концентрация эстрадиола в динамике менструального цикла составила  $224,01 \pm 22,95$  пмоль/л и  $439,8 \pm 33,34$  пмоль/л, соответственно, уровень прогестерона -  $14,07 \pm 2,74$  нмоль/л. Уровни всех основных андрогенов яичников и надпочечников имели выраженное повышение.

### **3.2. Результаты дифференцированной гормональной терапии больных с эндокринными формами бесплодия и неудачами ЭКО**

Следует напомнить, что выбор гормональной терапии нами осуществлялся строго индивидуально с учетом гормональных показателей, формы и типа нарушения репродуктивной системы, а также возможных факторов риска развития осложнений и побочных эффектов.

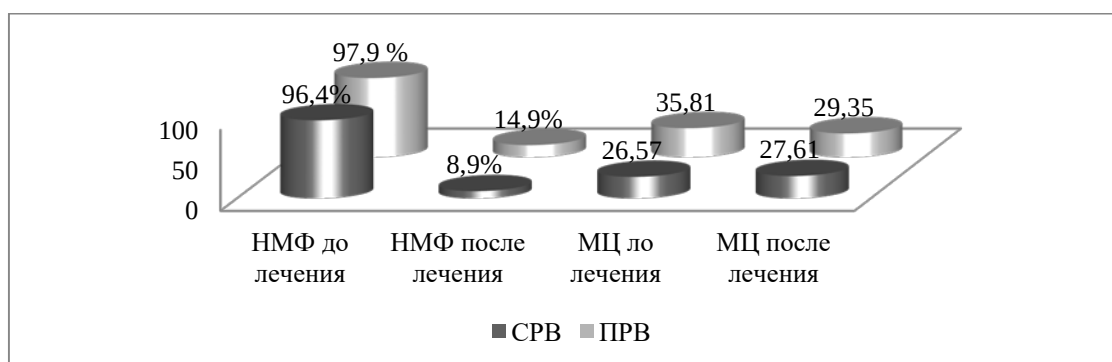
Оценивая показатели фертильности в основной группе бесплодных пациенток ПРВ, на фоне проведенной терапии в течение 6-12 месяцев, долгожданная беременность наступила у 20 (76,9 %), при этом, средняя продолжительность лечения по группе в целом составила  $9,62 \pm 1,64$  месяца. В I группе 25-34 лет беременность наступила у 18 (81,8%) со средней продолжительностью лечения  $6,64 \pm 0,51$  месяца (рис. 15).



**Рис. 15 Показатели фертильности обследованных больных с эндокринными формами бесплодия после терапии**

Анализ характеристики менструальной функции до лечения показал, что нарушения встречались в обеих группах с бесплодием практически с одинаковой частотой, однако характер их различался. Так, в клинической группе пациенток ПРВ, после проведенного лечения, частота нарушений менструальной функции

достоверно снизилась с 97,9% до 14,9%, при этом основные проявления в виде меноррагии и сочетания мено- и метроррагии после лечения отсутствовали у всех обследованных пациенток (до лечения составляли 27,7% и 14,9%, соответственно), а процент метроррагий уменьшился до 10,6% (до лечения 31,9%). Так же несколько увеличилась и продолжительность менструального цикла –  $27,61 \pm 1,13$  дней (до лечения –  $26,57 \pm 0,45$  дней), причем если до лечения на его укорочение указывали 20 (76,9%) женщин, то после лечения частота дисфункций сократилась практически в три раза и составила – 6 (23,07%). В I группе пациенток с бесплодием СРВ на фоне терапии, отмечено достоверное снижение опсоменореи с 44,4% до 8,9%, с сохранением только единичных эпизодов задержки менструации максимально до 5-7 дней, симптомы дисменореи сократились до 6% (до лечения 27%). Продолжительность менструального цикла сократилась и составила  $29,35 \pm 1,46$  дней (до лечения  $35,81 \pm 1,73$  дня). Подводя итог, на данном этапе эффективность терапии по группам составила – 81% и 86% соответственно (рис. 16).



**Рис. 16 Анализ менструальной функции до и после лечения**

Оценив профиль стероидных гормонов на 5-7 день менструального цикла в группе СРВ, мы не обнаружили выраженных изменений в концентрации эстрадиола, которая как до, так и после лечения не имела достоверных отличий от общепопуляционной нормы. Однако, мы отметили следующие изменения показателей основных андрогенов: снижение тестостерона общего до  $2,16 \pm 0,12$  нмоль/л при  $2,96 \pm 0,14$  нмоль/л до лечения, кроме того данное снижение статистически достоверно относительно уровня до лечения, но остается выше значения группы контроля; тестостерон свободный на фоне проводимой терапии



значительно уменьшился до  $0,97 \pm 0,08$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показанием до лечения –  $2,67 \pm 0,64$  нмоль/л и даже стал достоверно ниже контрольного значения –  $1,51 \pm 0,06$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ); уровень ДГТ с  $370,81 \pm 27,87$  пг/мл до лечения снизился до  $246,89 \pm 13,23$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), однако все же остался достоверно выше контрольного –  $178,5 \pm 6,67$  пг/мл ( $p < 0,001$ ); уровень Ан составил  $11,54 \pm 1,30$  нмоль/л до лечения и  $6,87 \pm 0,38$  нмоль/л после лечения и так же был повышен относительно контроля –  $4,43 \pm 0,41$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Оценивая надпочечниковую фракцию гормонов после лечения в группе сравнения, отмечены изменения показателя ДЭА-С, который был достоверно повышен относительно группы контроля ( $3,42 \pm 0,17$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) до лечения –  $5,04 \pm 0,41$  мкмоль/л и снизился до  $4,11 \pm 0,44$  мкмоль/л на фоне проводимой терапии. Показатель 17-ОНР достоверно не отличался от группы контроля как до, так и после терапии. При оценке соотношения Тобщ/Е2 и ДГТ/Е2, было выявлено их снижение с  $15,76 \pm 2,27$  нмоль/л и  $9,23 \pm 1,35$  пг/мл до лечения до  $10,80 \pm 0,85$  нмоль/л (без достоверной разницы) и  $4,01 \pm 0,39$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) после лечения, но при этом их значения остаются выше показателей в общей популяции. Индекс Е2/Тсв составил  $104,99 \pm 16,30$  пг/мл на фоне проводимого лечения, что более чем в три раза превышает данные до лечения  $30,01 \pm 12,61$  и значения группы контроля  $44,92 \pm 1,81$  пг/мл (табл. 27, рис.17).

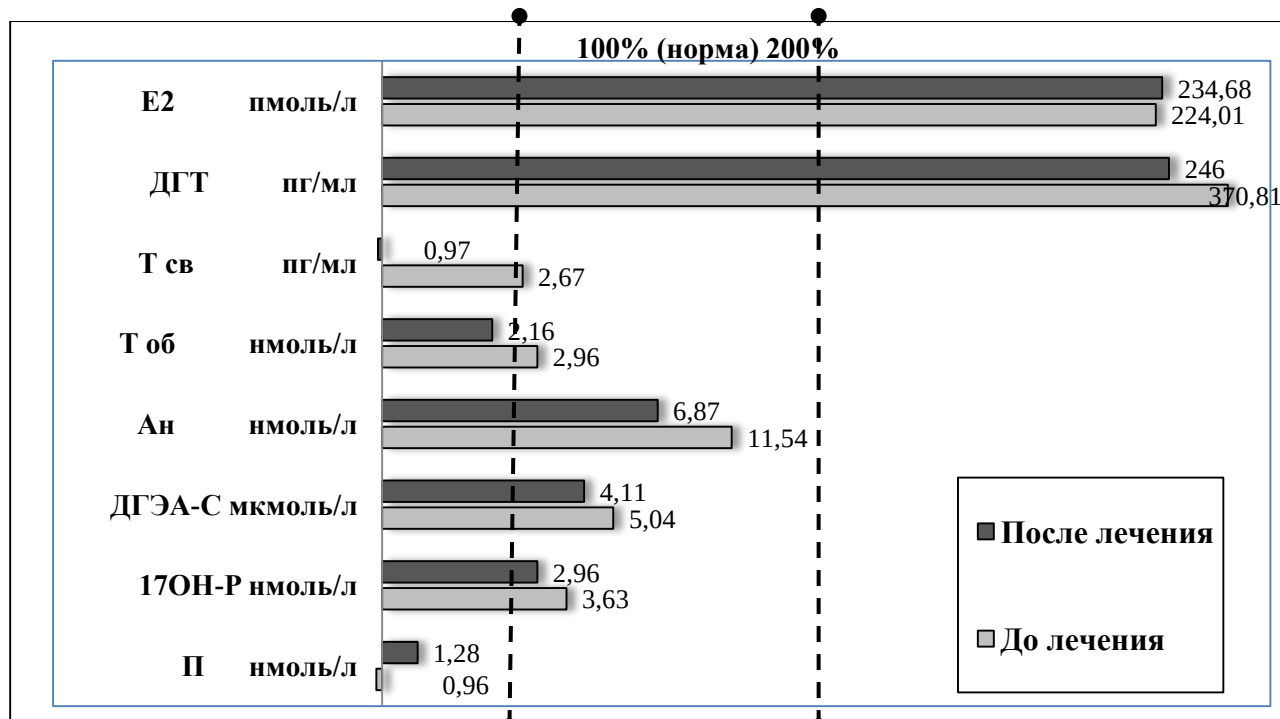
**Таблица 27**

**Динамика показателей стероидных гормонов в группе СРВ с эндокринным бесплодием на 5-7 день менструального цикла до и после лечения**

| Параметры        | Группа СРВ<br>(до лечения)<br>n = 22 | Группа СРВ<br>(после лечения)<br>n = 22 | Группа<br>контроля<br>n = 30 | Достовер.<br>различий     |
|------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Е2, пмоль/л      | $224,01 \pm 22,95$                   | $234,68 \pm 12,82$                      | $244,3 \pm 9,49$             | -                         |
| П, нмоль/л       | $0,96 \pm 0,08$                      | $1,28 \pm 0,11$                         | $1,33 \pm 0,09$              | 1-2*<br>1-3**             |
| Р/Е2 (в нмоль/л) | $4,67 \pm 0,52$                      | $5,37 \pm 0,48$                         | $5,45 \pm 0,36$              |                           |
| Т общ, нмоль/л   | $2,96 \pm 0,14$                      | $2,16 \pm 0,12$                         | $1,55 \pm 0,09$              | 1-2*<br>1-3***<br>2-3***  |
| Т св, нмоль/л    | $2,67 \pm 0,64$                      | $0,97 \pm 0,08$                         | $1,51 \pm 0,06$              | 1-2*<br>2-3***            |
| ДГТ, пг/мл       | $370,81 \pm 27,87$                   | $246,89 \pm 13,23$                      | $178,5 \pm 6,67$             | 1-2**<br>1-3***<br>2-3*** |

|                           |             |              |            |                          |
|---------------------------|-------------|--------------|------------|--------------------------|
| <b>Тоб/Е2</b> (в нмоль/л) | 15,76±2,27  | 10,80±0,85   | 6,43±0,42  | 1-3****<br>2-3****       |
| <b>Е2/Тсв</b> (в пг/мл)   | 30,01±12,61 | 104,99±16,30 | 44,92±1,81 | 2-3**                    |
| <b>ДГТ/Е2</b> (в пг/мл)   | 9,23±1,35   | 4,01±0,39    | 2,73±0,15  | 1-2*<br>1-3****<br>2-3** |
| <b>Ан</b> , нмоль/л       | 11,54±1,30  | 6,87±0,38    | 4,43±0,41  | 1-3****<br>2-3****       |
| <b>ДГЭА-С</b> , мкмоль/л  | 5,04±0,41   | 4,11±0,44    | 3,42±0,17  | 1-3**                    |
| <b>17-ОНР</b> , нмоль/л   | 3,63±0,39   | 2,96±0,31    | 2,74±0,23  | -                        |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.



**Рис. 17** Динамика показателей стероидных гормонов в группе СРВ с эндокринным бесплодием на 5-7 день менструального цикла до и после лечения.

При оценке уровня стероидных гормонов в группе ПРВ на фоне проводимой терапии на 5-7 день менструального цикла отмечалось значительное снижение уровня эстрадиола и повышение соотношения Р/Е2, которые до лечения составляли  $351,6 \pm 31,82$  пмоль/л и  $2,85 \pm 0,44$  нмоль/л, а после терапии -  $255,90 \pm 8,84$  пмоль/л и  $4,75 \pm 0,25$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ) и практически соответствовали показателям группы контроля -  $244,33 \pm 9,49$  пмоль/л и  $5,45 \pm 0,36$  нмоль/л, соответственно. Что касается уровней основных андрогенов, продуцируемых яичниками (Тобщ, Тсв, Ан) и надпочечниками (ДГЭА-С, 17-ОНР, ДГТ), а так же их соотношений (Тобщ/Е2, ДГТ/Е2) группе пациенток ПРВ, как до лечения, так и

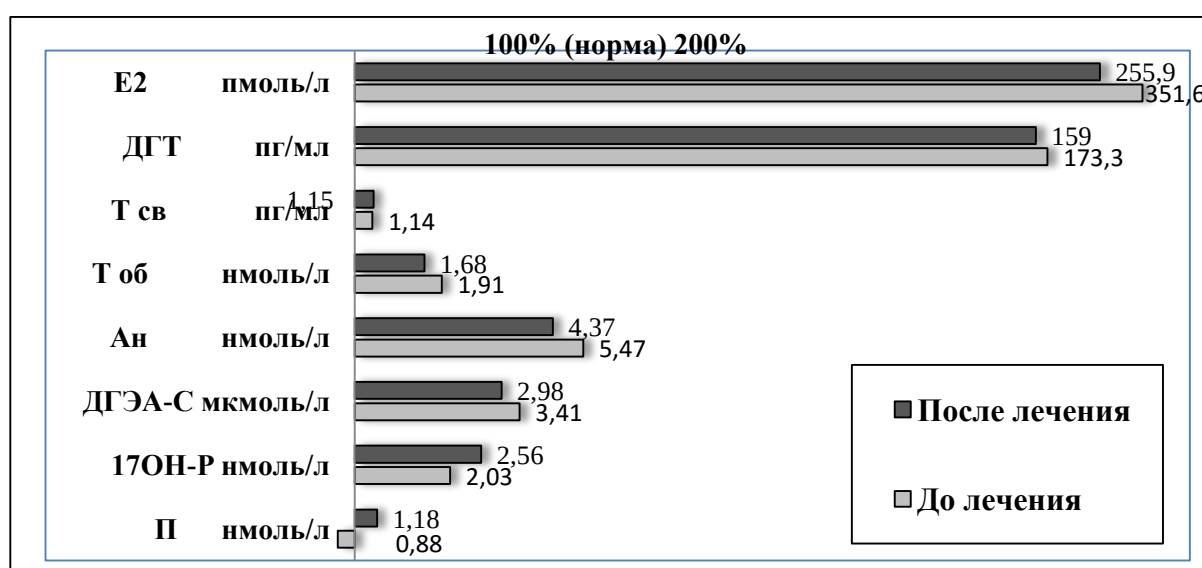
после проводимой терапии статистически достоверно не отличались и практически соответствовали значениям группы контроля (табл. 28, рис.18).

**Таблица 28**

**Динамика показателей стероидных гормонов в группе ПРВ с эндокринным бесплодием на 5-7 день менструального цикла до и после лечения**

| Параметры                 | Группа ПРВ<br>n = 26<br>(до лечения) | Группа ПРВ<br>n = 26<br>(после лечения) | Группа<br>контроля<br>n = 30 | Достовер.<br>различий          |
|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| <b>Е2</b> , пмоль/л       | 351,6±31,82                          | 255,90±8,84                             | 244,33±9,49                  | <b>1-2**</b><br><b>1-3 *</b>   |
| <b>П</b> , нмоль/л        | 0,88±0,09                            | 1,18±0,07                               | 1,33±0,09                    | <b>1-3 **</b>                  |
| <b>П/Е2</b> (в нмоль/л)   | 2,85±0,44                            | 4,75±0,25                               | 5,45±0,36                    | <b>1-2**</b><br><b>1-3 **</b>  |
| <b>Т общ</b> , нмоль/л    | 1,91±0,18                            | 1,68±0,11                               | 1,55±0,09                    | -                              |
| <b>Т св</b> , нмоль/л     | 1,14±0,45                            | 1,15±0,07                               | 1,51±0,06                    | -                              |
| <b>ДГТ</b> , пг/мл        | 173,3±24,55                          | 159,62±10,19                            | 178,5±6,67                   | -                              |
| <b>Тоб/Е2</b> (в нмоль/л) | 6,91±0,97                            | 7,19±0,68                               | 6,43±0,42                    | -                              |
| <b>Е2/Тсв</b> (в пг/мл)   | 177,9±48,51                          | 113,82±12,89                            | 44,92±1,81                   | <b>1-3 **</b><br><b>2-3***</b> |
| <b>ДГТ/Е2</b> (в пг/мл)   | 2,53±0,50                            | 2,45±0,20                               | 2,73±0,15                    | -                              |
| <b>Ан</b> , нмоль/л       | 5,47±0,47                            | 4,37±0,28                               | 4,43±0,41                    | -                              |
| <b>ДЭГА-С</b> , мкмоль/л  | 3,41±0,38                            | 2,98±0,22                               | 3,42±0,17                    | -                              |
| <b>17-ОНР</b> , нмоль/л   | 2,03±0,28                            | 2,56±0,21                               | 2,74±0,23                    | -                              |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.



**Рис. 18 Динамика показателей стероидных гормонов в группе ПРВ с эндокринным бесплодием на 5-7 день менструального цикла до и после лечения.**

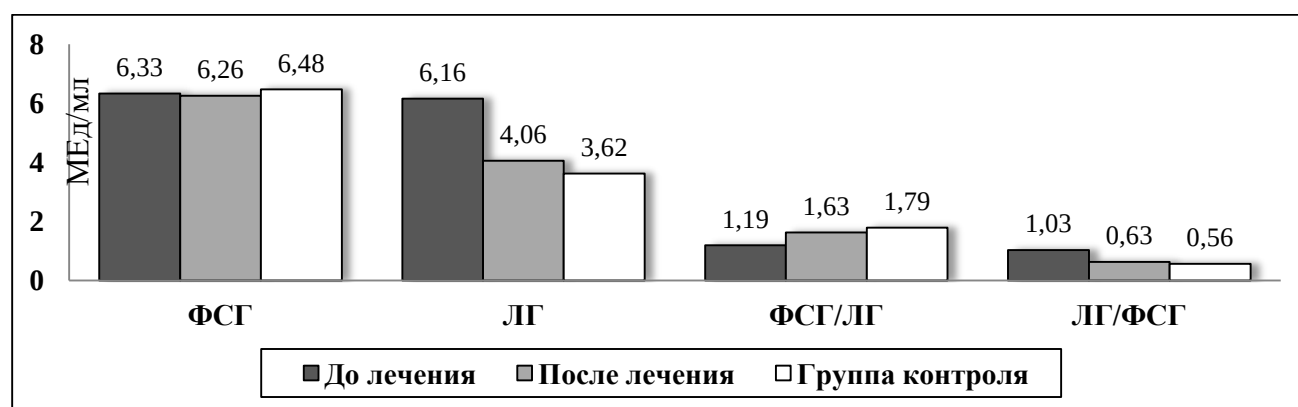
В I клинической группе СРВ на фоне проводимой терапии определено, что уровень ЛГ и диссоциация ЛГ/ФСГ достоверно снизились и составили  $4,06 \pm 0,37$  МЕд/мл и  $0,63 \pm 0,05$  МЕд/мл ( $p < 0,05$ ), что ниже данных до лечения –  $6,16 \pm 0,85$  МЕд/мл и  $1,03 \pm 0,16$  МЕд/мл и практически соответствуют уровню женщин в общей популяции –  $3,62 \pm 0,11$  МЕд/мл и  $0,56 \pm 0,02$  МЕд/мл, соответственно. Соотношение ФСГ/ЛГ повысилось до  $1,63 \pm 0,11$  МЕд/мл;  $p < 0,05$  (до лечения –  $1,19 \pm 0,09$  МЕд/мл) и также не отличалось от значения контрольной группы (табл. 29 , рис. 19).

**Таблица 29**

**Динамика показателей пептидных гормонов в группе СРВ с эндокринным бесплодием на 5-7 день менструального цикла до и после лечения**

| Параметры         | Группа СРВ<br>(до лечения)<br>n = 22 | Группа СРВ<br>(после лечения)<br>n = 22 | Группа<br>контроля<br>n = 30 | Достовер.<br>различий |
|-------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| ФСГ, МЕд/мл       | $6,33 \pm 0,29$                      | $6,26 \pm 0,27$                         | $6,48 \pm 0,13$              | -                     |
| ЛГ, МЕд/мл        | $6,16 \pm 0,85$                      | $4,06 \pm 0,37$                         | $3,62 \pm 0,11$              | 1-2*<br>1-3*          |
| ФСГ/ЛГ (в МЕд/мл) | $1,19 \pm 0,09$                      | $1,63 \pm 0,11$                         | $1,79 \pm 0,05$              | 1-2*<br>1-3***        |
| ЛГ/ФСГ (в МЕд/мл) | $1,03 \pm 0,16$                      | $0,63 \pm 0,05$                         | $0,56 \pm 0,02$              | 1-2*<br>1-3*          |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.



**Рис. 19 Динамике изменений пептидных гормонов и соотношений в группе СРВ с эндокринным бесплодием на 5-7 день цикла до и после лечения.**

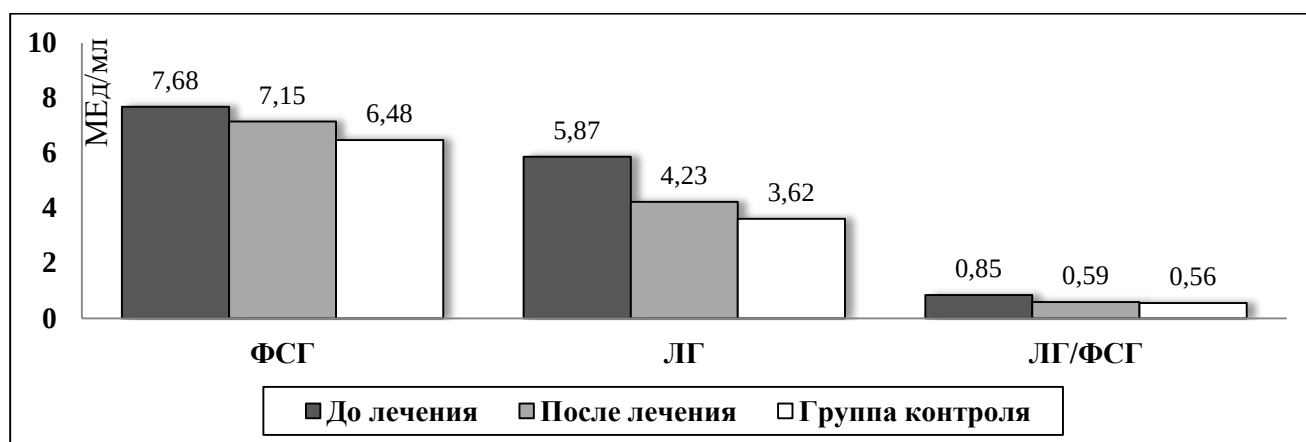
При анализе гормонального профиля периферической крови в динамическом режиме на фоне приема терапии, выявлены достоверные изменения в концентрации пептидных и стероидных гормонов. Оценив гормональный профиль на 5-7 день цикла в II группе ПРВ, мы отметили снижение показателей пептидных гормонов: концентрация ФСГ с  $7,68 \pm 0,64$  МЕд/мл до  $7,15 \pm 0,16$  МЕд/мл и ЛГ с  $5,87 \pm 0,74$  мЕд/мл до  $4,23 \pm 0,15$  мЕд/мл, но все же продолжали достоверно отличаться от значений в группе контроля ( $6,48 \pm 0,13$  МЕд/мл и  $3,62 \pm 0,11$  МЕд/мл, соответственно  $p < 0,05$ ). Диссоциация ЛГ/ФСГ с  $0,85 \pm 0,11$  МЕд/мл снизилась до  $0,59 \pm 0,02$  МЕд/мл, ( $p < 0,05$ ) и практически соответствовала показателю из группы контроля ( $0,56 \pm 0,02$  МЕд/мл) (табл. 30, рис. 20).

**Таблица 30**

**Динамика показателей пептидных гормонов в группе ПРВ с эндокринным бесплодием на 5-7 день менструального цикла до и после лечения**

| Параметры         | Группа I СРВ<br>n = 26<br>(до лечения) | Группа I ПРВ<br>n = 26<br>(после лечения) | Группа<br>контроля<br>n = 30 | Достовер.<br>различий |
|-------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| ФСГ, МЕд/мл       | $7,68 \pm 0,64$                        | $7,15 \pm 0,16$                           | $6,48 \pm 0,13$              | 2-3*                  |
| ЛГ, МЕд/мл        | $5,87 \pm 0,74$                        | $4,23 \pm 0,15$                           | $3,62 \pm 0,11$              | 1-3 *<br>2-3*         |
| ФСГ/ЛГ (в МЕд/мл) | $1,49 \pm 0,19$                        | $1,75 \pm 0,07$                           | $1,79 \pm 0,05$              | -                     |
| ЛГ/ФСГ (в МЕд/мл) | $0,85 \pm 0,11$                        | $0,59 \pm 0,02$                           | $0,56 \pm 0,02$              | 1-2*<br>1-3 *         |

Обозначения: \*, \*\* и \*\*\* - достоверные различия между группами по частоте выявления признака с уровнями значимости  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.001$ , соответственно.



**Рис.20 Динамике изменений пептидных гормонов и соотношений в группе ПРВ с эндокринным бесплодием на 5-7 день цикла до и после лечения.**

Следует добавить, что пациенткам СРВ с бесплодием для нормализации функционирования репродуктивной системы и восстановления овуляторного цикла, потребовалось проведение гормональной коррекции на протяжении 3-6 месяцев, в то время как в группе ПРВ коррекция заняла намного больше времени, в среднем 6-12 месяца приема.

Следовательно, проведенные нами исследования и сравнительный анализ полученных данных пациенток репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, с неудачными попытками ЭКО в анамнезе и планирующими проведение первого или повторного протокола ЭКО, позволило нам выявить определенные клинические и лабораторные особенности нарушения репродуктивной функции, для более эффективной коррекции эндокринной системы и успешного проведения протоколов ЭКО, а также отметить тот факт, что максимальная эффективность циклов ЭКО наблюдается у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без нарушений гормонального гомеостаза.

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Демографический кризис, нестабильная экономическая ситуация, аборт как национальный способ планирования беременности, рост заболеваний, передаваемых половым путем, низкий индекс здоровья не только женщин, но и мужчин, - вот далеко не полный перечень проблем, которые присущи современному обществу. На этом далеко не безоблачном фоне отмечается рост числа бездетных супружеских пар. Каждая шестая супружеская пара в России сталкивается с проблемой бесплодия, причем с каждым годом число бесплодных пар растет, и проблема бесплодия приобретает государственное значение. Исходя из существующей ситуации, лечение бесплодия следует рассматривать как резерв рождения желанных детей, перспективное увеличение репродуктивного потенциала страны.

Возможность наступления беременности в ситуациях, когда спонтанное зачатие невозможно, привело к тому, что количество циклов ЭКО с каждым годом увеличивается. Так, в России, по последним данным Российской ассоциации репродукции человека, в 2009 г. был проведен 40 961 цикл, что на 31,6% больше, чем в 2008 г. Однако, несмотря на интенсивное развитие эмбриологии и репродуктивной медицины, показатели эффективности программ ЭКО из года в год остаются стабильными [23]. Так, в 2007 г. частота наступления беременности в расчете на цикл составила 34,1%, в 2008 г. - 33,2%, а в 2009 г. - 33,0% [9]. Частота имплантации составляет лишь 15-20%. Примерно у 30% супружеских пар наблюдаются повторные неудачные попытки ЭКО [18]. Причинами неудач чаще всего являются плохое качество эмбрионов, которое, главным образом, определяется качеством гамет и нарушениями имплантации [32, 44]. Имплантация, в первую очередь, зависит от морфо-функционального состояния эндометрия [8, 49], однако процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты зависят также от

эндотелиально-гемостазиологического взаимодействия, регуляция которого может нарушаться при тромбофилиях [5, 14, 39].

Одним из основных этапов обследования пациенток, было подробное изучение системы гемостаза. Исследование проводилось при первичном обследовании и в процессе лечения с целью выявления тромбофилического состояния. По нашим данным в показателях системы гемостаза обследованных пациенток достоверных отличий от общепопуляционных норм не было, т.к. мы не включали в исследование пациенток с нарушением системы гемостаза. По данным Макацария А.Д. и коллег (2016г.) генетические тромбофилические мутации и полиморфизмы оказались достаточно распространенными у пациенток с неудачами ЭКО. Наиболее часто обнаруживался полиморфизм в гене PAI-I (66,9%) и мутация в гене MTHFR C677T (66,1%). Полиморфизм I/D в гене тканевого активатора плазминогена был выявлен у 60,9% женщин. У 47,8% имел место полиморфизм гена фибриногена 455G/A. Мутация FV Leiden встречалась реже других и была обнаружена у 5,2 % пациенток. У 23,5% пациенток была обнаружена гипергомоцистеинемия. Обращало на себя внимание частое сочетание полиморфизма гена PAI-I и полиморфизм I/D в гене тканевого активатора плазминогена (48,7%), полиморфизм гена PAI-I и полиморфизм I/D в гене тканевого активатора плазминогена и полиморфизма гена фибриногена 455 G/A (32,2%). Данные результаты подтверждают необходимость профилактических мероприятий при подготовке к протоколам ЭКО, для исключения тромбофилических осложнений и предупреждения неблагоприятных исходов беременности после ЭКО.

Вполне очевидно, что повышение эффективности ЭКО напрямую зависит от разрешения ряда вопросов: выявление и устранение негативных факторов, препятствующих наступлению беременности; когда переходить от этапа восстановления естественной фертильности к ВРТ, совершенствование методик и т.д.

Несколько обделенным вниманием исследователей в проблеме бесплодного брака представляется диагностика и лечение различных форм мужского



бесплодия. Использование таких методов вспомогательной репродукции как интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида и его модификации, позволяют решить проблему отцовства при тяжелых формах мужского бесплодия и отсутствии оплодотворения *in vitro* неясного генеза [4]. Однако, до настоящего времени, отсутствует четкий, научно обоснованный алгоритм применения программы ЭКО-ИКСИ у бесплодных пар, с фертильной спермой, несмотря на то, что методика ИКСИ и её модификации являются резервами повышения эффективности ЭКО.

Таким образом, актуальность выбранной темы обусловлена, прежде всего, тем, что до настоящего времени, несмотря на успехи в развитии фармакологии и усовершенствование МБР добиться более высоких показателей наступления беременности не удастся.

В связи с этим определена цель исследования: изучить эффективность применения индивидуальной оценки гормонального профиля репродуктивной системы женщин с эндокринными формами бесплодия при подготовке к ЭКО с целью повышения результативности экстракорпорального оплодотворения.

Согласно данным ВОЗ, репродуктивным периодом жизни женщины считается возраст от 19 до 49 лет, который в свою очередь условно делится на ранний – от 19 до 24 лет, средний – от 25 до 34 лет и старший репродуктивный период – от 35 до 49 лет. Также, известно, что репродуктивная система жестко детерминирована во времени и проявляет свою активность только по достижении оптимального возраста для зачатия, вынашивания, рождения и вскармливания ребенка. Исследования показали, что незначительное снижение репродуктивной способности отмечается уже с 27-28 лет, более выраженное между 35 и 40 годами, а к 45 годам репродуктивная способность приближается к нулю [41, 144].

Таким образом, очевидна актуальность и необходимость проведения углубленных и целенаправленных исследований среди женщин репродуктивного периода, страдающих бесплодием. В связи с этим была предпринята попытка оценить значение различных факторов, которые могли бы негативно повлиять на состояние репродуктивной системы у женщин.

Задачей настоящего исследования явилась индивидуализация терапевтической тактики у женщин, страдающих эндокринным бесплодием, направленной на нормализацию гормонального дисбаланса и как следствие восстановление репродуктивной функции.

В работе представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 103 женщин репродуктивного возраста от 20 до 44 лет, включая группу контроля, в том числе 48 пациенток, имеющих в анамнезе неудачные попытки ЭКО и планирующими повторную попытку ЭКО после обследования и лечения.

**Критериями включения** явились: женщины, страдающие эндокринными формами бесплодия в возрасте от 25 до 44 лет с нарушением состояния репродуктивной системы по форме (НЛФ, ановуляция, аменорея) и (гиперэстрогенному, гипопрогестероновому, гипоэстрогенному, гиперандрогенному) типу нарушений репродуктивной системы.

**Критериями не включения в исследование были:** наличие других форм бесплодия, а именно: трубный фактор бесплодия (состояние после одно-, двусторонней тубэктомии, непроходимость маточных труб, подтвержденная гистеросальпингографией), абсолютный фактор мужского бесплодия (аспермия, азооспермия).

**Критериями исключения** из исследования были: тяжелые соматические заболевания (ИБС, стенокардия, ХПН, Хроническая печеночная недостаточность), тяжелая форма тромбофилии (тромбозы в анамнезе), наличие таких эндокринопатий как, сахарный диабет в стадии де- и субкомпенсации, тяжелая патология щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз)

В зависимости от репродуктивного возраста все пациентки были распределены на 2 клинические группы:

**I группа** - 22 пациенток (n=22) среднего репродуктивного возраста (СРВ) от 25 до 34 лет. (средний возраст  $28,12 \pm 1,96$  лет)

**II группа** - 26 пациенток (n=26) позднего репродуктивного возраста (ПРВ) от 35 до 44 лет. (средний возраст  $38,57 \pm 0,39$  лет)

**III группа (сравнения)** - 25 пациенток ( $n=25$ ) в возрасте от 25 до 45 лет с неэдокринными формами женского бесплодия (трубный фактор, мужской фактор). (средний возраст  $31,13 \pm 0,95$  лет)

**IV группа (контрольная)** - 30 относительно здоровых женщин ( $n=30$ ) в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст  $31,13 \pm 0,95$  лет) с регулярным овуляторным менструальным циклом длительностью 28 - 30 дней, с наличием беременностей в анамнезе, которые заканчивались рождением живых доношенных детей, с отсутствием осложненного акушерско-гинекологического анамнеза и тяжелой соматической патологии.

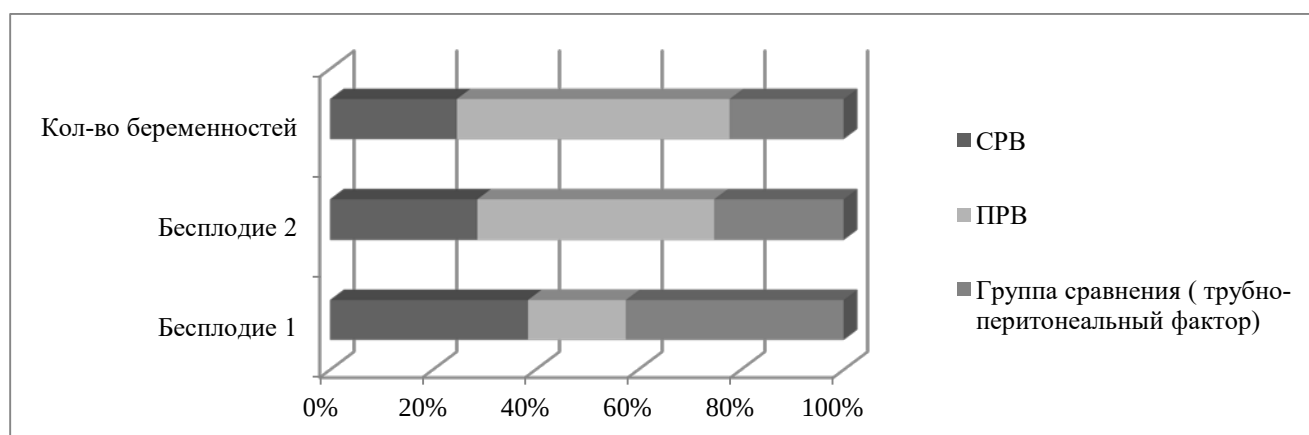
Для решения поставленной задачи впервые нами проведена сравнительная оценка полного спектра функционального состояния репродуктивной системы у 73 бесплодных женщин, с неудачными попытками ЭКО в анамнезе и готовящимися к протоколам ЭКО, среднего и старшего репродуктивного периода с использованием наиболее информативных из имеющихся современных методов исследования. Учитывая высокую значимость возраста, как предиктора функционального состояния репродуктивной системы, мы сочли необходимым разделить обследуемых женщин на группы среднего и старшего репродуктивного возраста, а также добавили группу сравнения – женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, без нарушений гормонального профиля эндокринной системы.

Проведенный клинико-статистический анализ анамнеза пациенток программы ЭКО показал, что помимо основного заболевания, к факторам, препятствующим наступлению беременности в естественном цикле, а также снижающим эффективность программы ЭКО следует относить экстрагенитальную заболеваемость, нарушения гемостаза, гинекологическую заболеваемость, мужской фактор.

Суммируя результаты комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования пациенток с бесплодием, было выявлено, что данная группа отличается от группы сравнения и контроля по целому ряду параметров. Основными различиями явились: анамнез репродуктивной функции,

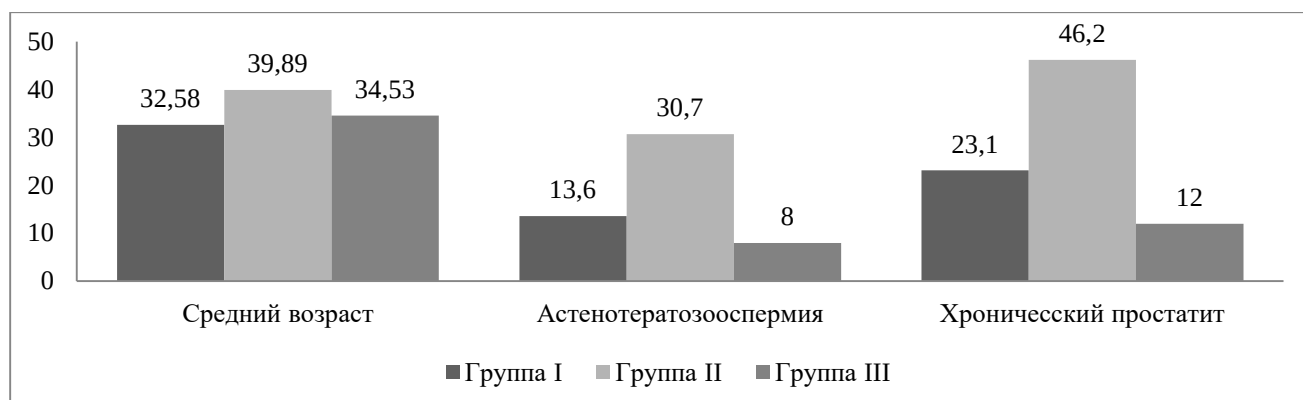
характер нарушений менструального цикла, характер нарушений процесса сперматогенеза у супругов, спектр соматической и гинекологической патологии, концентрации пептидных и стероидных гормонов, а также ультразвуковые характеристики органов малого таза при динамическом исследовании.

Основной жалобой всех обследуемых нами больных являлось бесплодие. Так в I группе 15 (54,5%) пациенток среднего репродуктивного возраста и III группы 15 (60%) страдали первичным бесплодием, средняя продолжительность  $3,42 \pm 0,56$  лет и  $5,42 \pm 1,02$ , а 10 (45,5%) обследуемых и 10 (40%) – вторичным, со средней продолжительностью  $2,58 \pm 0,35$  и  $4,24 \pm 1,12$  лет. Так, у большинства 19 (73,1%) пациенток позднего репродуктивного возраста причиной обращения явилось вторичное бесплодие, средняя продолжительность которого составила  $3,69 \pm 0,39$  лет, а у 7 (26,9%) обследуемых – первичное, средняя продолжительность  $6,77 \pm 1,68$  лет. В I клинической группе у 36,6% пациенток на протяжении жизни было 1-3 беременности, что практически в два раза меньше по отношению к II группе и составляет 0,67, где родами закончились лишь 16,6%. Дальнейший анализ показал, что наибольшее количество беременностей в анамнезе на момент обследования отмечалось у пациенток группы ПРВ, так у 53,8% больных зафиксировано от 1 до 12 беременностей, в среднем 2,06, но только 25,5% закончились своевременными родами, а 16,6% приходится на искусственные аборты (рис. 21).



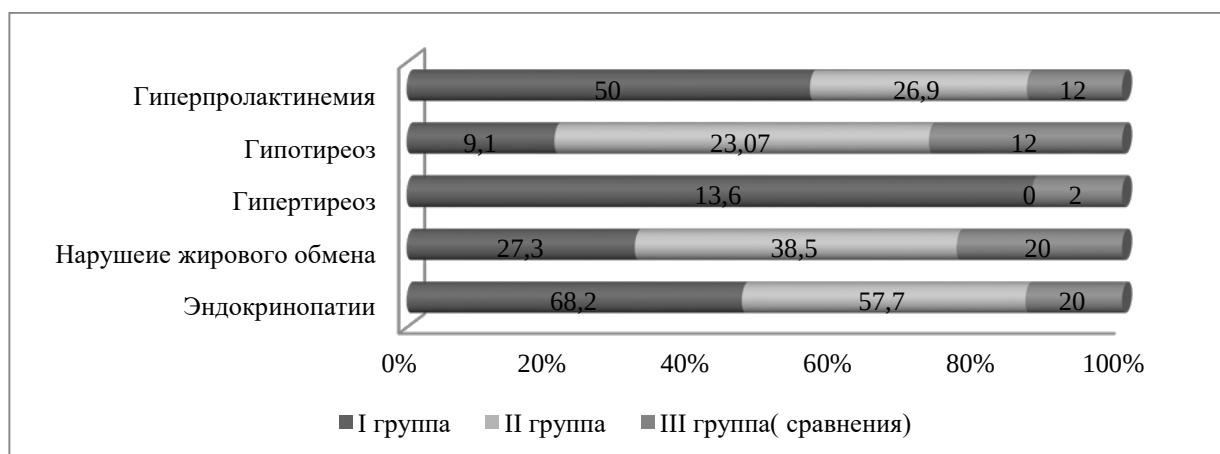
**Рис. 21 Характеристика генеративной функции обследованных больных**

К тому же, известно, что в последние годы отмечается неуклонный рост доли мужского фактора в бесплодном браке, которая достигает 30-50%, составляя не менее половины всех причин бесплодия [60, 64], и, по всей вероятности, этот процент увеличивается в тех случаях, когда позднее материнство сочетается с более поздним репродуктивным возрастом отцов. Как, например, оказалось в нашем исследовании, где средний возраст мужчин, состоящих в браке с пациентками ПРВ клинических групп, был достоверно больше по отношению к супругам пациенток группы СРВ ( $39,89 \pm 0,81$  против  $32,58 \pm 0,67$  года,  $p < 0,001$ , соответственно). Вышеизложенные факты о сочетанном генезе бесплодия подтверждаются и данными, полученными в результате нашего исследования, согласно которым у большей части обследуемых бесплодных пар были выявлены те или иные варианты нарушения сперматогенеза. Причем, возвращаясь к возрасту, хотелось бы отметить, что в II группе обследуемых мужчин старшего возраста наиболее часто у 8 (30,7%), встречались сложные, сочетанные варианты патозооспермии – астенотератозооспермия (снижение подвижности сперматозоидов и наличие их морфологических дефектов). В то время как в группе среднего репродуктивного возраста преобладали более простые – астенозооспермия у 6 (13,6%) мужчин и тератозооспермия у 4 (18,2%) мужчин. Таким образом, бесплодие сочетанного генеза (наличие мужского фактора) преобладало в основной группе ПРВ, что, по всей видимости, объясняется более старшим возрастом мужчин, состоящих в браке с женщинами этой группы (рис. 22).



**Рис. 22** Варианты нарушения сперматогенеза и структура мужской заболеваемости

Несмотря на то, что большинство обследуемых женщин при первичном сборе анамнеза считали себя соматически здоровыми, то при проведении более детального обследования состояния общего здоровья пациенток, были выявлены различные хронические заболевания. При исследовании пациенток наиболее часто встречались эндокринопатии, а именно патология щитовидной железы и гиперпролактинемия. При этом следует отметить, что в группе женщин СРВ зафиксирована гиперфункция эндокринных желез: гипертиреоз – у 3 (13,6%) и гиперпролактинемия – у 11 (50%), последняя в 46,7% случаев носила транзиторный характер, что, по-видимому, являлось результатом стресса. А в группе старшего репродуктивного возраста наблюдалось снижение функции щитовидной железы и, преобладал гипотиреоз, диагностированный у 6 (23,07%) пациенток, что, по-видимому, является возрастной особенностью. Следует отметить, что при опросе все пациентки с патологией щитовидной железы указывали на наличие данного заболевания в анамнезе, а на момент обследования и в процессе дальнейшего лечения, эти лица находились под динамическим наблюдением врача эндокринолога и получали корригирующую терапию. Так же, при сравнительном анализе антропометрических данных, было обнаружено, что у женщин II группы присутствуют определенные изменения в жировом обмене, что подтверждается достоверно большим весом и ИМТ ( $65,29 \pm 2,95$  кг и  $23,49 \pm 0,53$ ;  $p < 0,05$  соответственно) по отношению к данным контрольной группы ( $61,47 \pm 1,14$  кг и  $22,27 \pm 0,45$  кг, соответственно) (рис. 23).

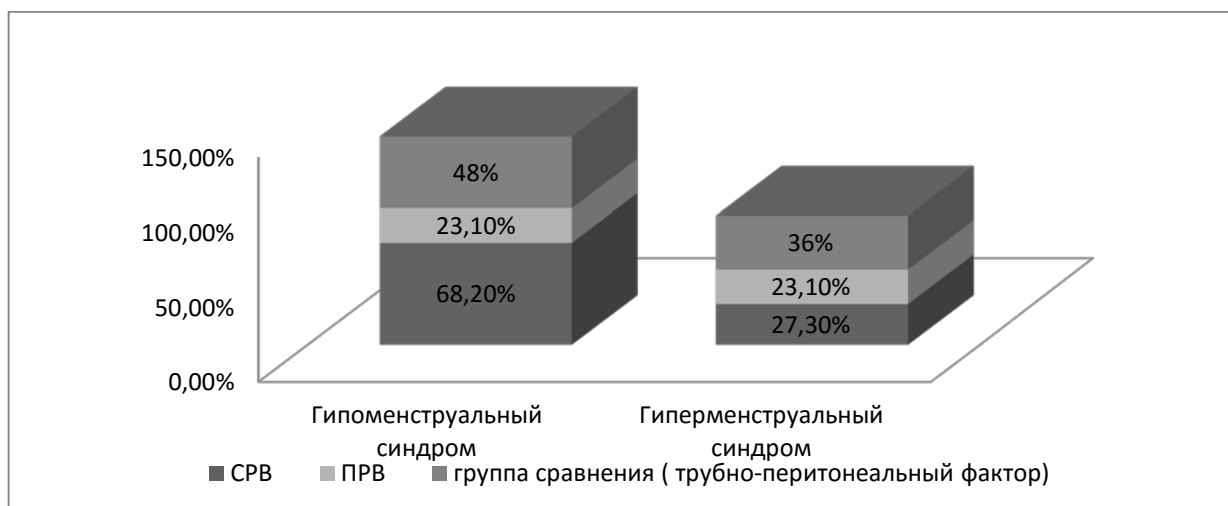


**Рис. 23** Нарушения эндокринной системы

Продолжительность нарушений менструальной функции по группам варьировала от 1 до 10 лет, составляя в среднем  $5,70 \pm 1,36$  лет. У пациенток группы СРВ в абсолютном большинстве наблюдался гипоменструальный синдром (68,2%) преимущественно в виде опсоменореи (увеличение интервала между менструациями более 35 дней) – 9 (40,9%), вплоть до развития аменореи (отсутствие менструации сроком более 6 месяцев) в 2 (9,1%) случаев. Жалобы на дисменорею предъявляли 13 (59,1%) больных. Данные проявления дисфункции отмечались практически с менархе, в среднем –  $7,75 \pm 2,24$  лет. Средняя продолжительность цикла в данной группе составила  $35,81 \pm 1,73$  дней, а продолжительность менструации варьировала от 3 до 8 дней и в среднем составила  $5,18 \pm 0,19$  дня.

Большая доля пациенток группы ПРВ, отмечали появление первых нарушений приблизительно с 35 лет (76,6%), а длительность их в среднем составила  $2,74 \pm 2,72$  года. При этом, основными проявлениями менструальной дисфункции в данной группе явились нарушения в виде аномальных маточных кровотечений (73,1%), которые у 8 (30,7%) пациенток протекали по типу метроррагии (ациклические кровянистые выделения), у 7 (26,9%) по типу меноррагии (длительные обильные менструации), а у 3 (11,5%) имелось сочетание мено- и метроррагии. Симптомы предменструального синдрома (ПМС) беспокоили 6 (23,1%) женщин. Продолжительность менструального цикла в данной группе составила  $26,57 \pm 0,45$  дней ( $p < 0,001$ ). Длительность менструации колебалась от 3 до 10 дней, в среднем  $5,43 \pm 0,18$  дней. Далее, в ходе анализа данных, был выявлен крайне важный клинический признак, свидетельствующий об угасании репродуктивной функции. Как известно, с возрастом продолжительность менструальных циклов имеет тенденцию к укорочению, что может являться предиктором снижения овариального резерва и служить ориентиром для практикующего врача. В группе пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия длительность менструального цикла составила  $30,64 \pm 1,43$ , гипоменструальный синдром 12 (48%), гиперменструальный синдром – 9 (36%), соответственно, так как в клинической группе женщины от 25

до 45 лет. Полученные результаты позволили прийти к заключению о том, что такой клинический признак, как укорочение или удлинение менструального цикла может явиться клиническим симптомом сниженной функциональной активности репродуктивной системы женщины (рис. 24).



**Рис. 24 Характеристика менструальной функции обследованных больных**

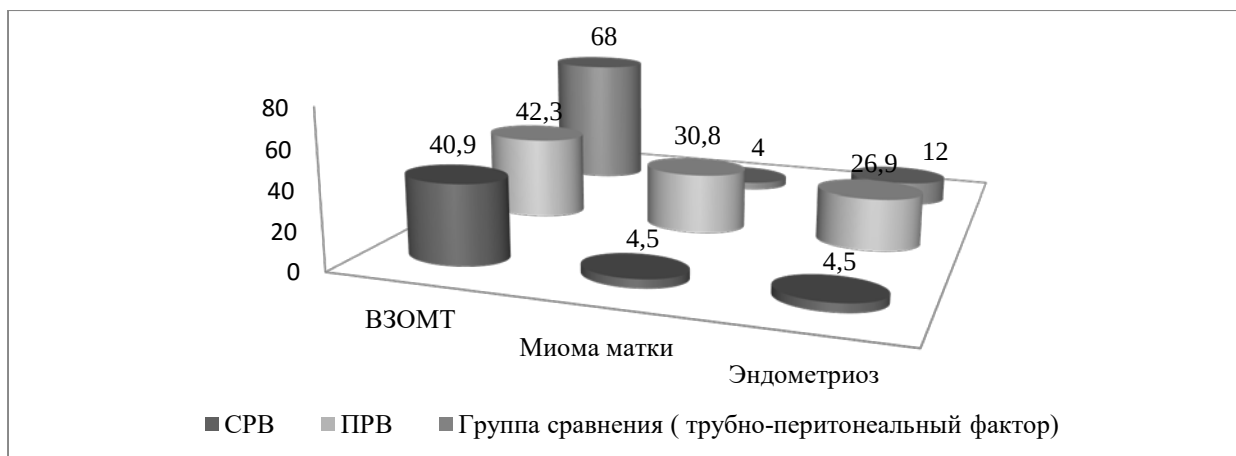
Особый интерес представлял анализ состояния гинекологического здоровья женщин. В ходе обследования было выявлено, что воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у 9 (40,9%) и у 11 (42,3%), соответственно (достоверные отличия от показателей контрольной группы не найдены), а в III клинической группе (группы сравнения) 17 (68 %), что значительно больше, чем в I и II группах. Причиной воспаления в большинстве случаев являлись инфекционные агенты специфической этиологии, особенно нужно отметить хламидиоз – 4 (18,2%), 6 (23,1%) и 9 (36 %). Однако, следует добавить, что репродуктивное поведение женщин группы сравнения имело свои особенности: раннее начало половой жизни ( $18,13 \pm 0,42$  лет), внебрачные связи и повторные браки, высокая частота ранних репродуктивных потерь, в том числе искусственные аборты 96%, а также предпочтительное использование ВМК (16,3% среди пациенток предохранявшихся ранее от беременности). Репродуктивное здоровье в момент обращения также имело определенные особенности: помимо спаечного процесса органов малого таза, хронического воспаления труб и яичников, хронический клинически эндометрит. Пациентки



данной группы характеризовались выраженными иммунно-эндокринно-метаболическими нарушениями, зачастую ранее не диагностированными, либо неадекватно оцененными, следствием чего явилось обращение к процедуре ЭКО.

Проводился контроль на наличие данных инфекций на момент осмотра и в анамнезе, исключались все возможные клинические и лабораторные признаки обострения инфекций. В ходе подготовки к беременности при наличии показаний большинство больных получало антибактериальное и противовоспалительное лечение в амбулаторных условиях.

Дальнейший сравнительный анализ гинекологического анамнеза по группам показал, что среди I группы основной гинекологической патологией являлись нарушения в виде состояния относительной или абсолютной гиперандрогении у 18 (81,8%). Следует отметить, что среди пациенток группы ПРВ наиболее часто выявлялись гинекологические патологии, преимущественно дисгормонального характера: миома матки - у 8 (38%), гиперпластические процессы эндометрия - у 8 (30,8%), внутренний генитальный эндометриоз (аденомиоз) – у 7 (26,9%), а также обращает на себя внимание высокая частота встречаемости фиброзно-кистозной мастопатии - у 7 (26,9%) больных. При подробном анализе данных, следует отметить, что частота данных заболеваний имеет тенденцию к росту в соответствии с увеличением возраста, поэтому в II группе они встречаются гораздо чаще (75%), и достоверно отличаются по сравнению с I группой СРВ (26,7%;  $p < 0,001$ ). Преобладание вышеуказанных гинекологических заболеваний среди женщин старшей возрастной группы, по нашему мнению, является результатом длительных предшествующих дисфункциональных нарушений в более молодом возрасте (рис. 25).

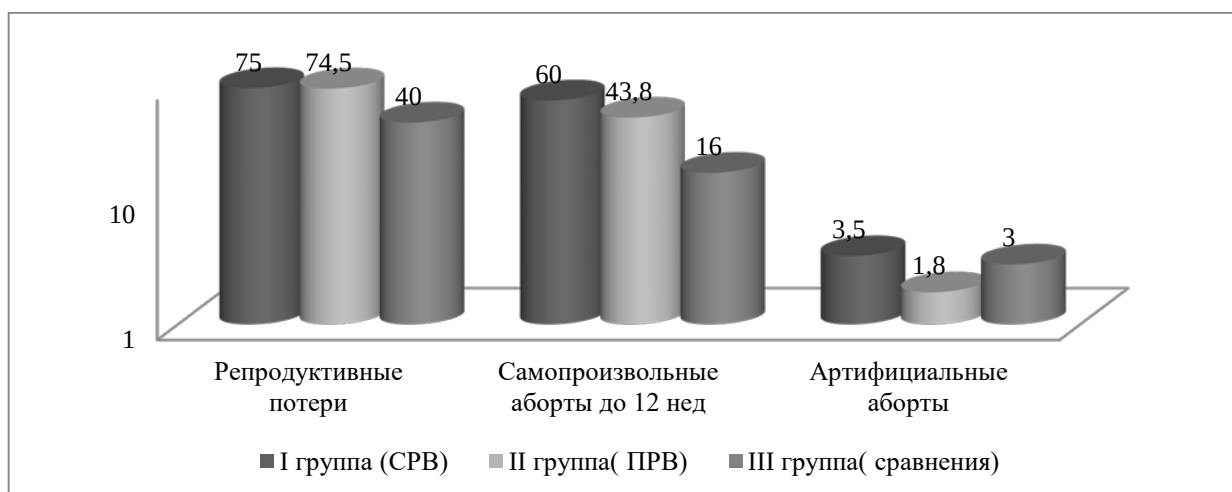


**Рис.25 Характеристика гинекологической заболеваемости обследованных пациенток**

После тщательного анализа системы гемостаза, был изучен репродуктивный анамнез обследуемых женщин. Средний возраст начала половой жизни по группам достоверно не отличался и составил  $20,81 \pm 0,37$  лет в I группе,  $20,02 \pm 0,49$  лет во II группе,  $19,13 \pm 0,42$  в группе сравнения и  $19,73 \pm 0,41$  в группе контроля.

При подготовке к беременности нами также учитывался репродуктивный анамнез обследуемых пациенток. При проведении анализа особенностей репродуктивной функции, обнаружено, что среднее число беременностей, приходившееся на одну женщину PRB, составило  $2,36 \pm 0,38$ , что было достоверно ( $p < 0,001$ ) больше чем в группе сравнения CPB -  $0,67 \pm 0,13$  и приближено к контрольному значению -  $2,48 \pm 0,24$ , но основная масса всех беременностей закончилась репродуктивными потерями (70,3%). Однако, если среди пациенток 40-44 лет, большинство случаев репродуктивных потерь составляли искусственные аборты (45,9%), а в группе 35-39 лет их доля практически поровну разделилась на искусственные аборты (39,4%) и самопроизвольное прерывание беременности сроком до 12 недель (в т.ч. неразвивающаяся беременность и синдром потери плода-31,8%); то в группе CPB, основная масса всех беременностей (48,4%) приходилась на самопроизвольное прерывание в сроке до 12 недель. Данная особенность репродуктивного анамнеза, является дополнительным подтверждением наличия вторичных изменений репродуктивной функции женщин старше 40 лет, связанных с возрастной перестройкой организма, в то время как женщины 35-39 лет свойственны черты,

как возрастной перестройки, так и дисфункциональных нарушений, начавшихся, по-видимому, еще в среднем репродуктивном периоде. Среди пациенток ПРВ, в анамнезе которых отмечается достаточно высокий процент самопроизвольных прерываний беременности в сроке до 12 недель, требуется более серьезная и тщательная подготовка, в то время как шансы на наступление беременности значительно снижаются (рис. 26).



**Рис. 26 Характеристика репродуктивных потерь обследованных пациенток**

Как было сказано выше, функция репродуктивной системы жестко детерминирована возрастом, однако в пределах той или иной возрастной группы состояние репродуктивной системы каждой женщины напрямую зависит от особенностей ее генотипа и собственной стероидной активности яичников. В связи с этим, исследование функционального состояния репродуктивной системы, является неременным условием, которое необходимо выполнять перед выбором тех или иных методов лечения бесплодия, особенно при реализации репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного возраста. На протяжении последних нескольких лет в литературе широко обсуждаются диагностические критерии старения репродуктивной системы женщины, однако до сих пор не существует единого мнения, о том какие параметры являются наиболее показательными.

В ходе проведения настоящего исследования, мы убедились, что для адекватной оценки состояния репродуктивной системы у пациенток, страдающих бесплодием, необходимо проведение УЗИ органов малого таза, а также

определение концентрации пептидных и стероидных гормонов в динамике менструального цикла. В норме для женщин позднего репродуктивного периода в результате возрастных изменений, характерно снижение сначала прогестерона (состояние гипопрогестеронемии и относительной гиперэстрогении), затем снижается выработка эстрадиола, т.е. угасание репродуктивной системы проходит сначала этап недостаточности лютеиновой фазы, затем гипоестрогенной ановуляции, что в конечном результате приводит к развитию аменореи [Саидова Р.А., 1999, 2008 г.]. Так, в ходе исследования, было обнаружено, что большинство обследуемых пациенток ПРВ находились в состоянии относительной или абсолютной гиперэстрогении на фоне сниженной продукции прогестерона.

В качестве лабораторных признаков гиперандрогении учитывалось повышение уровней Тестостерона общ. Тобщ. ( $\geq 2,8$  нмоль/л), свободного Тестостерона свободного Тсв. ( $\geq 3$  пг/мл), Андростендиона Ан ( $\geq 4$  нмоль/л), Дигидротестостерона - ДГТ ( $\geq 280$  пг/мл). Надпочечниковая форма гиперандрогении (НГА) устанавливалась при обнаружении повышения уровня ДЭА-С ( $\geq 5$  мкмоль/л) и/или 17-ОН прогестерона 17ОНП ( $\geq 4$  нмоль/л) при сниженном или нормальном уровне кортизола ( $K \leq 360$  нмоль/л), яичниковая форма (ЯГА) – при отношении концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) к уровню фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 2. При одновременном наличии признаков НГА и ЯГА диагностировали смешанную форму гиперандрогении (СГА).

В связи с тем, что гиперандрогения ГА часто сопровождается поликистозными изменениями в яичниках, особую актуальность в диагностике приобретает ультразвуковое исследование. По данным эхографии органов малого таза на 5-7 день менструального цикла, у пациенток с СГА и ЯГА характерным признаком оказалось увеличение объема яичников до  $9,07 \pm 1,45 \text{ см}^3$  и  $13,29 \pm 5,51 \text{ см}^3$ , соответственно, по сравнению с таковыми у женщин контрольной группы ( $6,51 \pm 0,43 \text{ см}^3$ ) и пациентками с НГА ( $6,24 \pm 1,65 \text{ см}^3$ ) во всех случаях  $p < 0,001$ . У 40% пациенток с СГА наблюдалось увеличение объема яичников больше  $> 9 \text{ см}^3$ ,

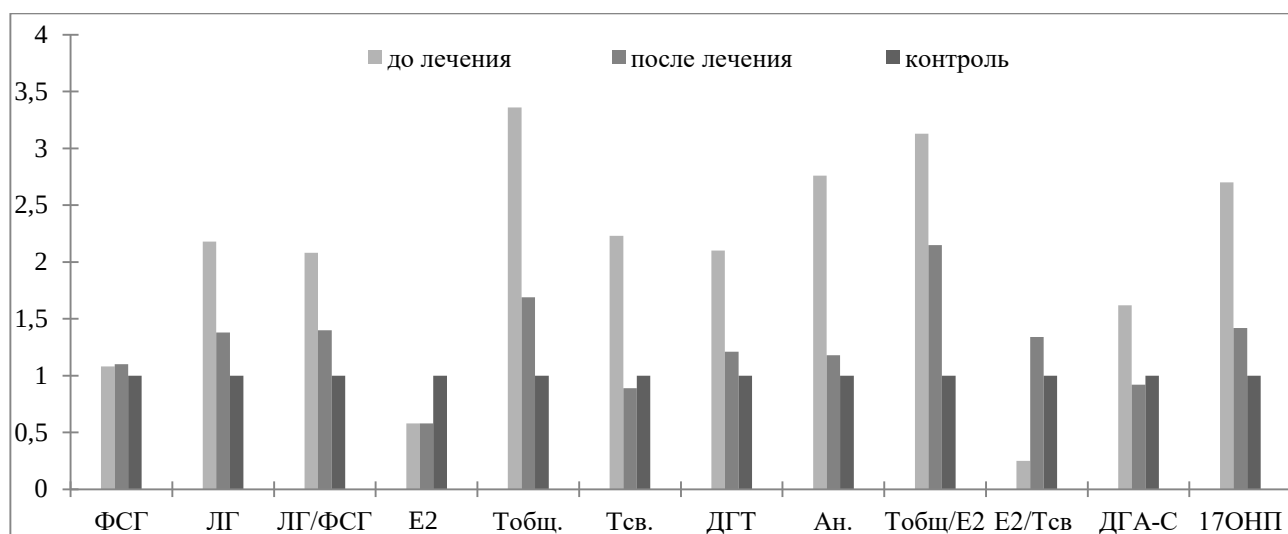
за счет их мелкокистозного изменения. У всех женщин с ЯГА также были зарегистрирована мультикистозная трансформация яичников.

При подборе вида гормональной терапии больных ГА осуществлялся строго индивидуальный подход с предварительной клинико-лабораторной оценкой возможных факторов риска развития осложнений и побочных эффектов.

Положительная динамика УЗ-данных (снижение объема яичников и увеличение толщины эндометрия), гормональных параметров и нормализация менструальной функции у женщин с ГА на фоне и после гормональной терапии может явиться одним из клинических критериев эффективности лечения. На фоне дифференцированной гормонотерапии достоверных изменений в размерах матки не наблюдалось. Толщина эндометрия, по данным УЗИ, у женщин с интактной маткой до лечения составила в среднем  $4,97 \pm 2,37$  мм, через 6 месяцев после лечения  $7,21 \pm 2,37$  мм ( $p < 0,001$ ). Имеется достоверное уменьшение объема яичников от  $9,94 \pm 1,94$  см<sup>3</sup> до  $7,78 \pm 1,37$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). Положительная динамика УЗ-показателей, по нашему мнению, является свидетельством улучшения стероидогенеза в яичниках. УЗ-данные подтвердились данными гормонального исследования: на фоне дифференцированной гормонотерапии у больных в фолликулярную фазу цикла наблюдалось снижение соотношений ЛГ/ФСГ до  $1,03 \pm 0,16$ , за счет снижения уровня ЛГ до  $4,06 \pm 0,37$  мЕд/мл почти до уровня нормативных значений. Нормализация секреции центральных пептидных гормонов и их соотношений на фоне дифференцированной гормонотерапии, является свидетельством нормализации центральных механизмов регуляции репродуктивной системы.

После лечения в группе женщин СРВ гормональный скрининг выявил следующую динамику в стероидогенезе андрогенов: снижение общего и свободного тестостерона до  $2,16 \pm 0,12$  нмоль/л и  $0,97 \pm 0,08$  пг/мл, соответственно по сравнению с показателем до лечения ( $p < 0,001$ ). А также на фоне дифференцированной гормонотерапии наблюдается снижение биодоступности андрогенов за счет увеличения уровня ГСПГ до  $73,21 \pm 15,66$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), и соответственно снижения свободной фракции тестостерона ( $p < 0,001$ ). А также,

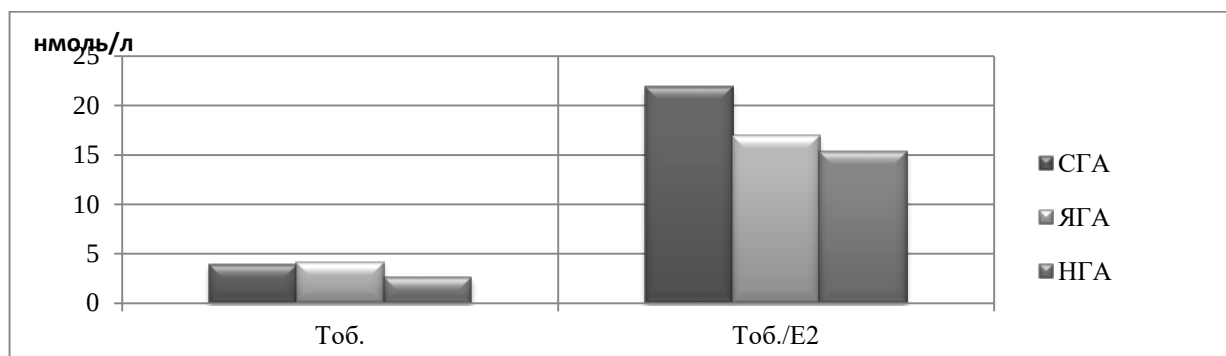
наблюдается снижение уровня ДГТ и андростендиона почти до нормативных значений ( $246,89 \pm 13,23$  пг/мл и  $6,87 \pm 0,38$  нмоль/л, соответственно,  $p < 0,001$  во всех случаях) (рис. 27).



**Рис. 27 Характеристика пептидных и стероидных гормонов у больных СГА до и на фоне гормонотерапии (спустя 6 месяцев)**

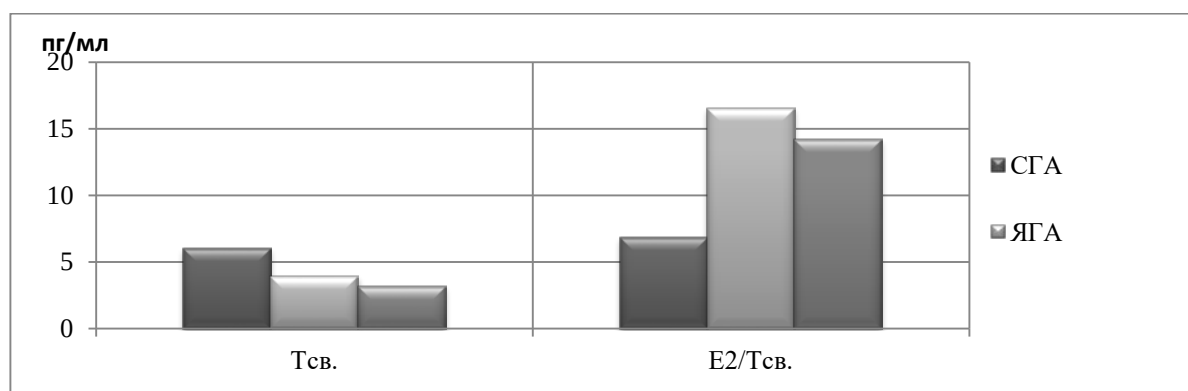
В диагностике СГА важная роль принадлежит гормональным исследованиям, при этом оценку гормонального статуса необходимо проводить в динамике менструального цикла, с учетом показателей метаболизма андрогенов, что позволяет более точно определить гормональные критерии СГА. По мнению ряда авторов для диагностики ГА наиболее важны тестостерон и ДГТ, поскольку биологическая активность остальных стероидов намного меньше [Доброхотова Ю.Э., 2009; Кузнецова И.В., 2007]. В нашем исследовании уровень тестостерона общего (Тоб.) в группе ЯГА имел самое высокое значение по сравнению с группой СГА  $3,93 \pm 1,1$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) и составил  $4,16 \pm 0,43$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о преобладании яичникового компонента. Для клинических проявлений ГА большое значение имеет не только уровень Тоб., но также его соотношение с эстрадиолом. Следует отметить, что уровень эстрадиола в группе СГА достоверно понижен по сравнению с группой контроля –  $258,71 \pm 22,43$  пмоль/л, и составил  $151,3 \pm 56,08$  пмоль/л ( $p < 0,05$ ). Учитывая это, мы обратили внимание, что уровень соотношения Тоб./E2 в группе СГА –  $21,91 \pm 9,97$  нмоль/л будет самым большим среди подгрупп с ГА, а именно у пациенток с ЯГА

16,99±2,92нмоль/л и НГА 15,41±3,27нмоль/л, при этом данные значения достоверно превышают показатель группы контроля – 7,01±0,22нмоль/л (рис. 28).



**Рис. 28 Показатели Тоб. и соотношения Тоб./Е2 в группах СГА на 5-7 день менструального цикла до лечения**

Определение Тсв. является более чувствительным методом, чем определение Тоб., в диагностике заболеваний, протекающих с синдромом ГА. В нашем исследовании Тоб. достоверно наиболее высокий у женщин с ановуляторной формой нарушения РС, очевидно, что уровень Тсв. так же, достоверно выше в группе СГА 6,05±1,21 пг/мл ( $p<0,01$ ) по сравнению с группой ЯГА 3,96±0,72 пг/мл и группой НГА 3,22±1,15пг/мл ( $p<0,05$ ). Отношение Е2/Тсв. в группе СГА практически одинаковое и статистически значимо снижены по сравнению с группой контроля – 33,47±3,48 пг/мл, однако, при этом минимальное значение выявлено в группе СГА (6,89±2,59пг/мл), видимо вследствие самого низкого уровня эстрадиола в данной группе на 5-7 день цикла. Несмотря на различия между группами ГА, все они имеют достоверное повышение Тоб./Е2 и достоверное понижение Е2/Тсв. по отношению к группе контроля (рис. 29).



**Рис. 29 Показатели Тсв. и соотношения E2/Тсв. в группах ГА на 5-7 день менструального цикла до лечения**

Уровень ДГТ значительно повышен в группе СГА ( $468,16 \pm 48,13$  пг/мл в сравнении с группой контроля  $237,23 \pm 25,31$  пг/мл, и отличие между группами достоверно, а именно ЯГА  $313,83 \pm 66,77$  пг/мл и НГА  $462,28 \pm 35,34$  пг/мл, что доказывает присутствие надпочечникового компонента в обеих группах в большей или меньшей степени. Такая же картина определяется при оценке индекса ДГТ/E2, где достоверное повышение выявлено в обеих группах СГА и НГА по отношению к группе контроля  $3,37 \pm 0,31$  пг/мл. Максимальное значение ДГТ/E2 определено у пациенток в группе СГА с НЛФ –  $10,51 \pm 1,02$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), что закономерно, так как именно у пациенток данной группы в большей степени выражены проявления андрогензависимой дермопатии и в меньшей нарушения МФ и РФ. Именно этот факт доказывает преимущественно периферическое действие ДГТ.

Андростендион (Ан) наиболее интенсивно синтезируется в организме женщины преимущественно текальными клетками яичников в присутствии ЛГ и сетчатой зоной коры надпочечников. Хотя его относят к слабым андрогенам (обладает лишь 50% эффекта тестостерона), он занимает далеко не последнее место в патогенезе гиперандрогении. Достоверно самый высокий уровень андростендиона выявлен в группе ЯГА с ановуляцией  $17,73 \pm 3,92$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о выраженном нарушении стероидогенеза в яичниках, которые являются основными источниками андростендиона. При этом можно предположить, что частичный блок произошел на уровне  $3\beta$ -HSD, обеспечивающей синтез прогестерона из прегненолона, при данной ферментопатии в плазме крови определяется очень высокое содержание ДЭА, андростендиона и особенно тестостерона. В группе СГА с НЛФ андростендион также достоверно повышен  $13,18 \pm 4,56$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) по отношению к показателям контрольной группы  $4,63 \pm 0,64$  нмоль/л, что очевидно, так как дефицит  $3\beta$ -HSD приводит к нарушению синтеза гормонов ниже участка поражения, как в надпочечниках, так и в гонадах.



При детальном изучении состояния РС на фоне СГА проведено исследование гормонального статуса на 21-23 день менструального цикла и выявлено несколько отличительных особенностей. Преобладающим типом нарушения репродуктивной функции у пациенток с ановуляторной формой нарушения РС является нормоэстрогенный, диагностированный у 75,7% женщин, гиперэстрогенный выявлен у 15,2% и гипоэстрогенный тип имели 9,1% пациенток. У пациенток с НЛФ, гипопрогестероновый тип определен у 72,9% пациенток, гиперэстрогенный у 18,9% и гипоэстрогенный тип имели 8,1% женщины.

Оценка уровней основных андрогенов Тоб., Тсв., и ДГТ при динамическом мониторинге, показала отсутствие статистически значимых изменений в обеих группах СГА на протяжении менструального цикла, это очевидно, так как традиционно принято считать, что уровень андрогенов не меняется в течение всего менструального цикла и при ГА остается стабильно высоким [Azizz R. et al., 2007; Геворкян М.А., 2001]. По результатам нашего исследования обнаружено достоверное повышение уровня Андростендиона у пациенток с НЛФ, где его показатель составил  $13,18 \pm 4,56$  нмоль/л на 21-23 и  $12,84 \pm 0,53$  нмоль/л на 5-7 день менструального цикла. Это указывает на частичный дефицит фермента 21-гидроксилазы в коре надпочечников, в результате этого происходит усиление процессов гидроксилирования прегненолона и прогестерона в 17ОН-прегенолон и 17ОН-прогестерон соответственно, завершающихся образованием Андростендиона и ДЭА, являющихся предшественниками тестостерона. Как указывалось ранее, при оценке полученных результатов, у пациенток с НЛФ, проявления андрогензависимой дермопатии усиливались в начале менструального цикла и за 2-3 дня до предполагаемой менструации, что совпадало с состоянием относительной гипоэстрогении на фоне гиперандрогении. Поэтому оценивая концентрацию Эстрадиола на 21-23 день менструального цикла у пациенток с НЛФ уровень Е2 незначительно превышал показатель и составил  $539,91 \pm 81,42$  пмоль/л, при этом у пациенток с ановуляцией данное значение оставалось достоверно низким ( $275,19 \pm 26,64$  пмоль/л), что закономерно,

т.к. для данных пациенток характерны ановуляторные менструальные циклы. Выраженное повышение уровня эстрадиола у пациенток с НЛФ вызывает развитие относительного нормо/ гипоандрогенного состояния, что в итоге объясняет незначительное уменьшение проявлений андрогензависимой дермопатии в этот период, к сожалению, так нельзя сказать о пациентках с ановуляцией.

Характеристика показателей фертильности пациенток после лечения у женщин с СГА с ановуляцией, в течение 6-9 месяцев терапии проявлялась наступлением долгожданной беременности у 66,7% пациенток, при этом средняя продолжительность терапии составила  $7,62 \pm 0,64$  месяца. А у пациенток с НЛФ на фоне проведенной терапии беременность наступила у 68,4% женщин в течение 4-6 месяцев, средняя продолжительность приема составила  $5,04 \pm 0,32$  месяца. Резюмируя полученные результаты, можно отметить, что проведенная индивидуальная гормональная коррекция, с учетом показателей метаболизма андрогенов, возможных иммунных и тромбофилических механизмов развития бесплодия и невынашивания беременности на фоне ГА, оказалась высокоэффективной в группе СГА, при этом реализация генеративной функции составила 67,6%. При контрольном УЗИ через 3-4 месяца лечения, была определена нормализация эхографических показателей более чем у половины обследованных пациенток группы СГА, с общей эффективностью лечения на данном этапе 84,3%. У пациенток с ановуляцией в группе СГА, характеризовалась достоверным уменьшением среднего показателя объема яичников –  $9,78 \pm 1,34$  см<sup>3</sup>, и показателей увеличения объема яичников  $>9$  см<sup>3</sup> до 24,3%. У женщин с НЛФ группы СГА, статистически значимых отличий в размерах фолликулов и объеме яичников, по сравнению с группой контроля выявлено не было, как до лечения, так и после проведенной терапии. Результаты исследования на 21-23 день цикла в группе СГА с ановуляцией показали достоверное увеличение М-эхо до  $11,86 \pm 0,54$  мм ( $p < 0,05$ ) и параметров желтого тела, как показателей овуляторного менструального цикла –  $18,36 \pm 0,72$  мм ( $p < 0,05$ ), при этом в данной группе до лечения желтое тело вовсе отсутствовало. Кроме того следует отметить, что у

пациенток с НЛФ, размеры желтого тела и М-эхо после лечения, практически соответствовали УЗИ данным здоровых женщин репродуктивного возраста.

По результатам нашего исследования после лечения, пациентки группы СГА имели достаточно хорошие результаты нормализации гормонального статуса и восстановления нарушений РС. Характеристика гормонального профиля после лечения в группе СГА, проявлялась снижением всех повышенных андрогенов до уровня показателей здоровых женщин, что закономерно т. к. во-первых нормализовалось центральное звено регуляции РС, а во-вторых восстанавливались овуляторные менструальные циклы. В группе СГА происходило статистически достоверное снижение уровня Тоб. до  $2,16 \pm 0,24$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) у пациенток с ановуляцией и  $2,21 \pm 0,18$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) у пациенток с НЛФ. Уровень Тсв. максимально снизился у женщин с ановуляцией до  $1,03 \pm 0,29$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) и до  $1,14 \pm 0,16$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) у женщин с НЛФ. Отмечалось также, достоверное снижение ДГТ у пациенток с НЛФ до  $292,57 \pm 17,42$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) и  $210,32 \pm 22,57$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) у пациенток с ановуляцией. Показатель Ан после проведенной терапии составил  $6,37 \pm 0,42$  нмоль/л при ановуляции и  $6,32 \pm 0,83$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ) при НЛФ. Таким образом, полученные результаты гормонального статуса после лечения убедительно демонстрируют снижение показателей метаболизма андрогенов (Тоб., Тсв., Ан.) более чем на 50%, что говорит о присутствии овариального источника ГА в обеих у всех пациенток с СГА. В динамике менструального цикла происходило дальнейшее снижение данных показателей, при этом следует отметить, что для закрепления результата лечения необходим индивидуальный режим выбора времени терапии. Учитывая значительный подъем Е2 во II фазу цикла ( $547,24 \pm 55,38$  пмоль/л и  $630,33 \pm 53,54$ ,  $p < 0,05$ ) и снижение основных андрогенов на фоне лечения, нельзя ни отметить изменения их соотношений, которые в группах СГА соответствовали показателям группы контроля. Итак, Тоб./Е2 снизился у пациенток с АО до  $5,18 \pm 1,12$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) и у пациенток с НЛФ до  $3,89 \pm 0,49$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ); ДГТ/Е2 снизился до  $2,21 \pm 0,34$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) у женщин с ановуляцией и  $2,29 \pm 0,31$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) у женщин с НЛФ; индекс Е2/Тсв. после лечения соответствовал уровню Е2/Тсв.

здоровых женщин –  $87,18 \pm 10,34$  пг/мл, иная ситуация у некоторых пациенток с СГА и НЛФ, где Е2/Тсв, как до лечения  $74,35 \pm 15,73$  пг/мл, так и после терапии  $97,16 \pm 10,43$  пг/мл практически аналогичен и соответствовал показателю группы контроля. Согласно проведенным нами исследованиям, концентрация прогестерона на 21-23 день менструального цикла на фоне лечения в группе пациентов с ановуляцией имела 10-кратное увеличение по сравнению с секрецией до лечения и составила  $30,48 \pm 4,81$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ), что безусловно свидетельствует о восстановлении овуляторных циклов; у пациенток с НЛФ данный показатель составил  $44,73 \pm 4,28$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ), что практически аналогично значению группы контроля  $47,05 \pm 2,08$  нмоль/л, при этом значительный подъем прогестерона сочетался с выраженным снижением секреции андрогенов и нормализацией продукции пептидных гормонов крови.

Учитывая патогенез развития ГА, немаловажно отметить нормализацию уровня ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ на фоне проводимой терапии в группе СГА, которые коррелировали с уменьшением концентрации тестостерона и объема яичников по данным УЗИ, вследствие подавления ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в яичниках. Наши результаты показали достоверное снижение индекса до  $0,97 \pm 0,21$  в Мед/мл у пациенток с ановуляцией и  $0,79 \pm 0,13$  в Мед/мл ( $p < 0,05$ ) у пациенток с НЛФ, за счет достоверного уменьшения показателя ЛГ и восстановления овуляторных менструальных циклов. Кроме того, на фоне проведенной адекватной гормональной коррекции СГА, происходило достоверное снижение НА. ДЭА-С снизился до  $4,42 \pm 0,43$  мкмоль/л у пациенток с ановуляцией и  $4,62 \pm 0,66$  мкмоль/л – с НЛФ. Показатель 17-ОНР достоверно снизился лишь у женщин с НЛФ, при этом женщин с ановуляцией на фоне терапии уровень 17-ОНР не только не снизился, но даже имел тенденцию к росту на 21-23 день цикла, что можно объяснить лишь появлением желтого тела и значительным подъемом прогестерона. Следует отметить, что в группе ЯГА нарушения репродуктивной системы преимущественно выявлены нарушения центральной регуляции овариального цикла, в то время как у пациенток с НЛФ наиболее выражены проявления нарушения периферической трансформации андрогенов,

что в данном случае подтверждает преобладание надпочечникового компонента. Проведение гормональной коррекции диагностированных нарушений группы СГА способствовало уменьшению проявлений андрогензависимой дермопатии, нормализации менструальной функции и стойкому восстановлению репродуктивной системы.

Дальнейшая сравнительная оценка состояния гормонального статуса репродуктивной системы пациенток среднего и позднего репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, проведенная на 21-23 день менструального цикла, показала несколько отличительных особенностей. Так, при исследовании уровня Эстрадиола в лютеиновую фазу цикла было обнаружено повышение данного показателя среди пациенток ПРВ до  $608,21 \pm 44,06$  пмоль/л, что достоверно отличалось от аналогичного показателя в группе СРВ и сравнения ( $439,79 \pm 33,34$  пмоль/л,  $p < 0,01$  и  $463,35 \pm 39,31$  пмоль/л,  $p < 0,05$ ). Для подтверждения овуляции, нами использовалось определение концентрации прогестерона. Десятикратное увеличение концентрации прогестерона во 2-ю фазу цикла по сравнению с базальным уровнем свидетельствует о наличии овуляции. Известно, что уровень прогестерона  $>16$ , но  $<30$  нмоль/л свидетельствует о недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), а значение  $<16$  нмоль/л - об ановуляции (Саидова Р.А., 2005-2007). При анализе концентрации прогестерона в лютеиновую фазу цикла у пациенток обеих групп с бесплодием были выявлены достоверные различия по сравнению с женщинами группы сравнения, пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Так, у больных группы СРВ уровень прогестерона был  $14,07 \pm 2,74$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), у группы ПРВ достоверно снижен до  $21,85 \pm 3,63$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), по сравнению с  $52,31 \pm 2,10$  нмоль/л в группе сравнения. Соответственно индекс Р/Е2 был также достоверно снижен: соотношение Р/Е2 у больных I группы составило –  $33,86 \pm 7,39$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ) и во II группе –  $36,19 \pm 18,75$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), по сравнению с  $106,33 \pm 4,09$  нмоль/л в контрольной группе.

Ранее было сказано, что угасание репродуктивной функции женщины проходит сначала этап дефицита прогестерона, затем прекращается секреция

эстрадиола и наступает менопауза. Результаты настоящего исследования подтверждают данную гипотезу, потому как у большинства наших пациенток позднего репродуктивного периода было выявлено состояние сниженной продукции прогестерона на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении. С целью более детальной оценки репродуктивной системы, нам так же представлялось интересным исследование уровней основных андрогенов, как предшественников эстрогенов, секретируемых яичниками (Тоб, Тсв, Ан), и надпочечниками (ДГЭА-С, 17-ОНР), а также, наиболее важного метаболита тестостерона - дигидротестостерона. Наибольшее количество достоверных различий нами было выявлено при исследовании вышеперечисленных показателей на 21-23 день менструального цикла. Как мы и предполагали, у большей части 75% пациенток ПРВ 40-44 лет, средние уровни некоторых андрогенов как яичникового, так и надпочечникового, происхождения были значительно снижены, при этом достоверная разница (против группы контроля) была обнаружена в концентрациях тестостерона свободного ( $0,37 \pm 0,12$  нмоль/л против  $1,49 \pm 0,10$  нмоль/л;  $p < 0,001$ ), ДГТ ( $137,21 \pm 16,01$  пг/мл против  $238,41 \pm 9,13$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) и 17-ОНР ( $3,26 \pm 0,77$  нмоль/л против  $5,33 \pm 0,37$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ). Что касается значений тестостерона общего ( $1,62 \pm 0,38$  нмоль/л), андростендиона ( $5,76 \pm 0,84$  нмоль/л) и ДГЭА-С ( $2,55 \pm 0,56$  мкмоль/л), то их показатели приближались к значениям в группе контроля ( $1,58 \pm 0,11$  нмоль/л,  $5,77 \pm 0,39$  нмоль/л и  $3,54 \pm 0,38$  мкмоль/л, соответственно) и достоверно не отличались.

Так же нам представилось интересным, что группа женщин в возрасте от 35 до 39 лет занимала промежуточное положение, между группой пациенток старше 40 лет и моложе 35 лет. А именно, в данной группе у 32,3% пациенток уровни основных андрогенов были достоверно снижены, в то время как у 38,7% отмечено их повышение, а у 29% больных соответствующие значения не отличались от общепопуляционных норм. Так, по отношению к контрольной группе было обнаружено достоверное повышение концентрации тестостерона общего до  $2,49 \pm 0,22$  нмоль/л (против  $1,58 \pm 0,11$  нмоль/л;  $p < 0,001$ ) и ДГЭА-С до  $5,52 \pm 0,37$

мкмоль/л (против  $3,54 \pm 0,38$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ), в то время как концентрации тестостерона свободного ( $1,23 \pm 0,48$  нмоль/л), андростендиона ( $5,87 \pm 0,27$  нмоль/л) и 17-ОНР ( $5,12 \pm 0,69$  нмоль/л) практически соответствовали контрольным, а уровень ДГТ ( $146,38 \pm 19,77$  пг/мл) был достоверно снижен.

В группе СРВ лишь у 15,6% уровни основных андрогенов не отличались от показателей здоровых женщин, тогда как у 84,4% пациенток, абсолютно все андрогены были достоверно повышены: тестостерон общий до  $3,03 \pm 0,13$  нмоль/л, ( $p < 0,001$ ); тестостерон свободный до  $2,09 \pm 0,55$  нмоль/л, ( $p < 0,05$ ); андростендион до  $12,52 \pm 0,65$  нмоль/л, ( $p < 0,001$ ); ДГТ до  $394,62 \pm 26,06$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ); ДГЭА-С до  $6,46 \pm 0,69$  мкмоль/л, ( $p < 0,01$ ) и 17-ОНР до  $6,46 \pm 0,41$  нмоль/л, ( $p < 0,05$ ).

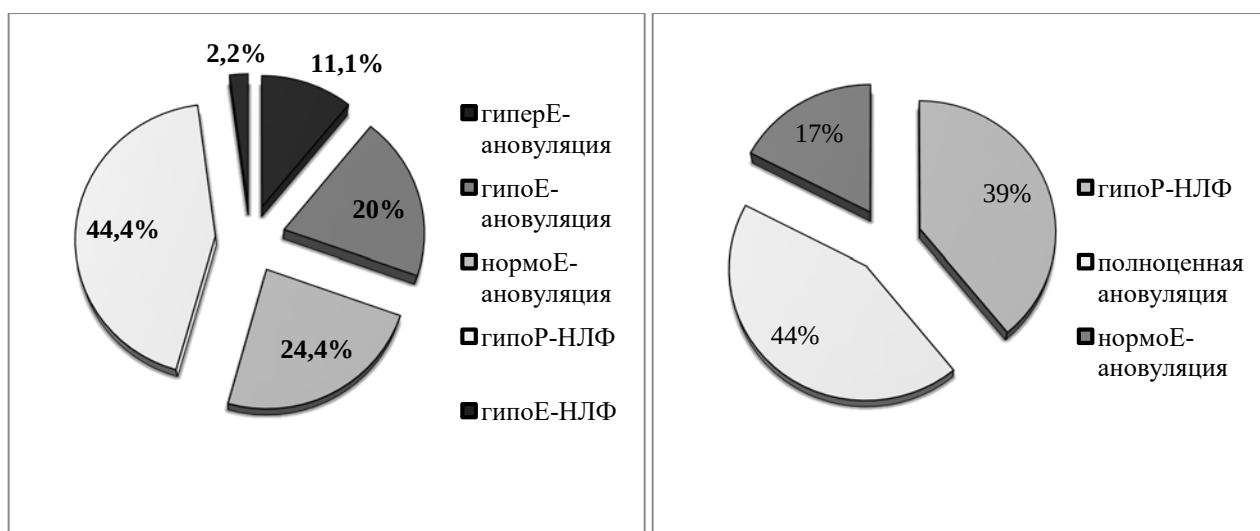
В нашем исследовании мы решили обратить особое внимание на группу женщин позднего репродуктивного возраста, чье время в достижении беременности было весьма ограничено, а причина бесплодия носила мультифакторный характер, восстановление репродуктивной функции оказалось очень не простой проблемой. В связи с этим, тактика лечения носила комплексный характер, и осуществлялось с помощью современных препаратов, доказавших свою эффективность в быстром и успешном достижении беременности. Следует отметить, что выбор гормональной терапии осуществлялся строго индивидуально с учетом ультразвуковых и гормональных показателей, формы (НЛФ, ановуляция) и типа НРФ (гиперэстрогенный, гипопрогестероновый, гипоэстрогенный), сопутствующих гинекологической и соматической патологии, а также возможных факторов риска развития осложнений и побочных эффектов. При сравнительном анализе отдаленных результатов на фоне проведения патогенетически обоснованной терапии в течение 6 месяцев, было выявлено, что как в группе больных СРВ, так и в группе ПРВ значительно снизилась частота нарушений менструальной функции. Так, среди больных в группе СРВ на фоне терапии, показало достоверное снижение опсоменореи с 44,4% до 8,9%, с сохранением только единичных эпизодов задержки менструации максимально до 5-7 дней, симптомы дисменореи сократились до 11,1% (до лечения 62,2%). Продолжительность менструального

цикла сократилась и составила  $29,35 \pm 1,46$  дней (до лечения  $35,81 \pm 1,73$  дня). Подводя итог, на данном этапе эффективность терапии по группам составила – 85% и 88,9%, соответственно. Проведенное исследование в группе ПРВ частота нарушений достоверно снизилась с 97,9% до 14,9%, при этом основные проявления в виде меноррагии и сочетания мено- и метроррагии после лечения отсутствовали у всех обследованных пациенток (до лечения составляли 27,7% и 14,9%, соответственно), а процент метроррагий уменьшился до 10,6% (до лечения 31,9%). Так же несколько увеличилась и продолжительность менструального цикла –  $27,61 \pm 1,13$  дней (до лечения –  $26,57 \pm 0,45$  дней), причем если до лечения на его укорочение указывали 34% женщин, то после лечения частота дисфункций сократилась практически в три раза и составила – 12,8%. С целью определения состояния репродуктивных органов (матка, яичники) на фоне проводимой дифференцированной терапии, нами выполнялось ультразвуковое исследование. При контрольном УЗИ через 6 месяцев терапии, была определена нормализация эхографических показателей более чем у половины обследованных пациенток из группы ПРВ, и практически у всех пациенток из группы СРВ. В группе СРВ с бесплодием, статистически значимых отличий в средних показателях М-эхо, размере фолликулов и объеме яичников, по сравнению с группой контроля выявлено не было, как до, так и после проведенной терапии соответственно. У больных группы ПРВ было зафиксировано достоверное уменьшение передне-заднего размера матки до  $36,78 \pm 0,33$  мм,  $p < 0,01$  (до лечения –  $40,24 \pm 1,05$  мм), при этом отсутствовали признаки роста миомы матки и прогрессирования внутриматочного эндометриоза. Толщина эндометрия на 5-7 день менструального цикла в среднем составила  $6,07 \pm 0,14$  мм,  $p < 0,05$  (до лечения –  $6,76 \pm 0,29$  мм), что не отличалось от показателя здоровых женщин репродуктивного периода ( $5,70 \pm 0,17$  мм). Так же хотелось бы отметить, что на фоне лечения достоверно увеличился средний объем яичников –  $4,85 \pm 0,27$  см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$  (до лечения –  $4,65 \pm 0,47$  см<sup>3</sup>), а наличие преждевременного выбора доминантного фолликула после терапии наблюдалось лишь у 8,5%



женщин (до лечения – 48,9%). Таким образом, эффективность лечения составила 91,5% и 82,9% в группе СРВ и группе в ПРВ, соответственно.

По результатам нашего исследования, после проведенного патогенетически обоснованного лечения, пациентки обеих групп с бесплодием имели достаточно хорошие результаты нормализации гормонального статуса и восстановления репродуктивной функции. Характеристика гормонального профиля после лечения проявлялась нормализацией показателей пептидных и стероидных гормонов, что закономерно, поскольку после соответствующих изменений в центральном звене репродуктивной системы, отмечалось восстановление полноценных овуляторных менструальных циклов. Так, у пациенток группы СРВ (25-34 лет) с первичным бесплодием (54,5%) и примерно в половине случаев в сочетании с мужским фактором (48,9%), было выделено: преобладание гиперандрогенных состояний (84,4%) в качестве гинекологической патологии; удлинение менструального цикла до 65 дней ( $35,81 \pm 1,73$  дней); увеличение концентрации ЛГ ( $5,54 \pm 0,79$  МЕд/л) и диссоциации ЛГ/ФСГ ( $1,64 \pm 0,25$  в МЕд/мл) во вторую фазу цикла в сопровождении с выраженным повышением уровней всех андрогенов (Тобщ, Тсв, Ан, ДГТ, ДЭА-С, 17-ОНР). Нарушения репродуктивной функции практически поровну разделились на НЛФ, выявленную у 46,7% пациенток и ановуляцию с незначительным перевесом последней – у 53,3%. Среди основных типов нарушения встречались: гипопрогестероновая НЛФ – 44,4%, нормоэстрогенная ановуляция – 24,4% и гипоэстрогенная ановуляция – 20%. На фоне проведенной терапии пациенток группы сравнения уменьшились проявления гиперандрогении, отмечена нормализация менструальной функции (явления опсоменореи сохранились в 8,9% случаев, дисменореи – 11,1%); восстановление полноценных овуляторных циклов 84,4%. По данным УЗИ и гормональному исследованию определено: достоверное увеличение М-эхо и размера желтого тела во вторую фазу цикла; нормализация ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ; достоверное снижение показателей яичниковых и надпочечниковых андрогенов (рис. 30).

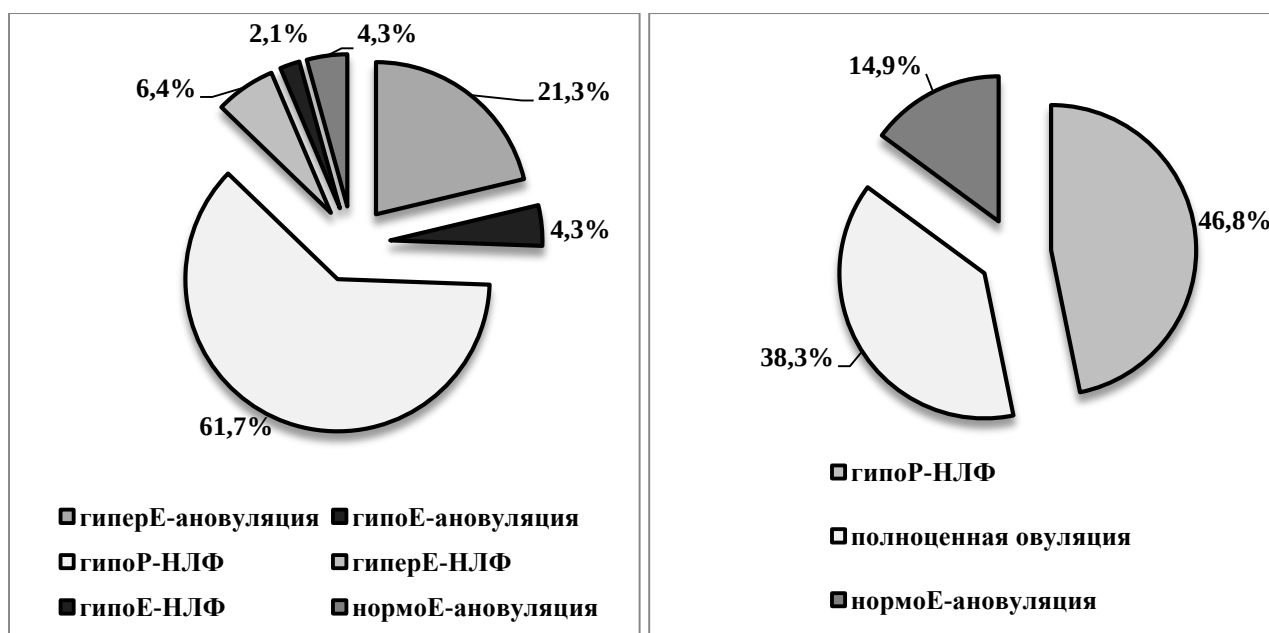


**Рис. 30** Состояние репродуктивной системы в группе сравнения СРВ с эндокринным бесплодием до и после лечения

На фоне дифференцированной гормонотерапии у пациенток ПРВ с бесплодием на 5-7 день менструального цикла наблюдалось статистически достоверное снижение уровня ФСГ с  $7,68 \pm 0,64$  МЕд/мл до  $7,15 \pm 0,16$  МЕд/мл ( $p < 0,05$ ), и концентрации эстрадиола с  $351,6 \pm 31,82$  пмоль/л до  $255,90 \pm 8,84$  пмоль/л ( $p < 0,01$ ), которые практически достигли базального уровня нормального менструального цикла, характерного для женщин репродуктивного периода и достоверно не отличались от показателей группы сравнения и контроля

Так, для женщин ПРВ (35 - 44 лет), страдающих преимущественно вторичным бесплодием (73,1%) сочетанного генеза (76,6%) характерен относительно благоприятный акушерский анамнез и преобладание дисгормональных гинекологических заболеваний (61,7%). При обследовании всех женщин ПРВ, мы решили, что целесообразно обращать внимание на возраст, а именно до и после 40 лет, нами были выделены значительные характерные отличия. Так, для пациенток после 40 лет характерно: достоверное укорочение длительности менструального цикла до 23-27 дней ( $25,56 \pm 1,02$  дня); значительное уменьшение объема яичников до  $3,46 \pm 0,69$  см<sup>3</sup>; умеренное повышение уровня ФСГ ( $8,19 \pm 0,73$  МЕд/мл) при сниженном ингибине В и АМГ ( $29,25 \pm 9,31$  пг/мл и  $0,62 \pm 0,08$  нг/мл, соответственно); наличие преждевременного выбора доминантного фолликула (75%) и повышение концентрации Е2 ( $370,33 \pm 68,36$  пмоль/л) в первую фазу цикла, а также выраженное падение уровней Тсв, ДГТ,

17-ОНР в динамике менструального цикла. Как уже было сказано ранее, женщины от 35 до 39 лет по состоянию репродуктивной системы, занимают как бы промежуточное положение, одновременно имея нарушения, характерные для пациенток старше 40 и моложе 35 лет, однако не в столь выраженной форме. Так, были выделены следующие достоверно характерные черты: уменьшение объема яичников до  $5,09 \pm 0,55$  см<sup>3</sup>; снижение уровня АМГ ( $1,53 \pm 0,21$  нг/мл) при неизменных концентрациях ФСГ и ингибина В; увеличение концентрации Е2 ( $342,22 \pm 34,76$  пмоль/л) в первую фазу цикла; увеличение ЛГ ( $5,54 \pm 0,79$  МЕд/л) и диссоциации ЛГ/ФСГ ( $1,64 \pm 0,25$  в МЕд/мл) в лютеиновую фазу цикла в сопровождении с умеренным повышением Тобщ и ДЭА-С. Принимая во внимание результаты ультразвукового и гормонального исследования, нами было определено, что данные нарушения протекали на фоне выраженного дефицита прогестерона и повышенной продукции эстрадиола, а преобладающими типами нарушения репродуктивной функции явились гипопрогестероновая НЛФ, диагностированная у абсолютного большинства 61,7% больных и гиперэстрогенная ановуляция, выявленная у 21,3% пациенток. В результате проведенной адекватной терапии произошла нормализация менструальной функции (сохранились лишь эпизоды метроррагии в 10,6% наблюдений, меноррагии и мено-метроррагии отсутствовали) и восстановились овуляторные циклы (85,1%). По данным УЗ и гормонального методов обследования произошла синхронизация менструального цикла и наблюдались изменения репродуктивных органов: уменьшение передне-заднего размера матки, толщины эндометрия, увеличение диаметра желтого тела, а так же показателей пептидных (ФСГ) и стероидных гормонов (Е2, Р) в динамике цикла, что указывает на восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (рис. 31).



**Рис. 31 Состояние репродуктивной системы в группе ПРВ с эндокринным бесплодием до и после лечения**

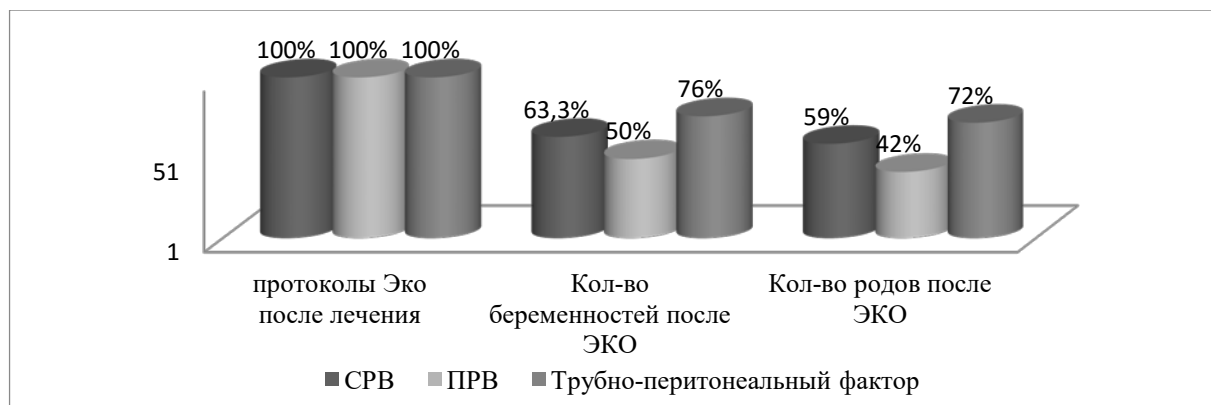
При сборе анамнеза обращает на себя внимание многообразное и часто бесконтрольное, гормональное исследование и лечение женщин, страдающих бесплодием, с целью проведения ЭКО. Тщательный сбор анамнеза показал, что у 22 женщин группы I было проведено 26 попыток ЭКО, из них 100% оказались неудачными. Также нам удалось определить, что у женщин позднего репродуктивного периода проведено 42 неудачных попыток (100%), а у женщин группы сравнения – 12 неудачных попыток. Чаще всего у в группе СРВ встречались нарушения репродуктивной системы такие, как гипоестрогеновая ановуляция у 20% женщин, нормоестрогеновая ановуляция у 24,4% женщин, гипопрогестероновая недостаточность лютеиновой фазы у 44,4% женщин. А у пациенток группы ПРВ гиперэстрогеновая ановуляция у 21,3% пациенток, Гипопрогестероновая недостаточность лютеиновой фазы у 61,7% пациенток. После подготовки в течение периода от 6 мес. до 1 года, что включало восстановление гормонального профиля репродуктивной системы с помощью тщательной оценки полного спектра гормонального профиля на 3-5-й день менструального цикла и на 21-23-й день менструального цикла, также проводился УЗИ-мониторинг эндометрия и фолликулярного аппарата яичников. В дальнейшем при коррекции гормонального профиля, в зависимости от типа

нарушения репродуктивной системы в вышеуказанный период, происходило полное или частичное восстановление гормонального профиля, частичное или полное восстановление менструального цикла, и пациентки были направлены на процедуру ЭКО. Количество попыток ЭКО после подготовки и лечения составило 22 в группе I, и 26 попыток в группе II, а в группе сравнения 25 попыток ЭКО. При дальнейшем наблюдении за пациентками в протоколе ЭКО, мы увидели, что беременность наступила у 14 (63,3%) женщин в группе СРВ, у 13 (50%) женщин в группе ПРВ, и 19 (76%) женщин в группе сравнения, у практически здоровых женщин, имеющих трубно-перитонеальный фактор бесплодия. Родами закончились 13 беременности в группе СРВ, 11 в группе женщин ПРВ и 18 в группе сравнения, соответственно. Из таблицы и рис. видно, наибольшее количество беременностей наступило у женщин, которые имели в анамнезе только трубно-перитонеальный фактор бесплодия (табл. 31, рис. 32).

**Таблица 31**

**Анализ эффективности лечения при подготовке к ЭКО**

| Параметр                                            | Группа I<br>СРВ<br>(n=22) |       | Группа II<br>ПРВ<br>(n=26) |       | Группа III<br>Сравнения<br>(n=25) |      |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|-------|----------------------------|-------|-----------------------------------|------|
|                                                     | абс                       | %     | абс                        | %     | абс                               | %    |
| <b>Количество попыток ЭКО после лечения всего</b>   | 22                        | 100%  | 26                         | 100%  | 25                                | 100% |
| <b>Количество беременностей после ЭКО и лечения</b> | 14                        | 63,3% | 13                         | 50%   | 19                                | 76%  |
| <b>Количество родов</b>                             | 13 (59%)                  |       | 11(42%)                    |       | 18(72%)                           |      |
| <b>Неразвивающиеся беременности до 12 недель</b>    | 1                         | 7,1%  | 2                          | 15,3% | -                                 | -    |
| <b>ВСЕГО:</b>                                       | 22                        | 100%  | 26                         | 100%  | 25                                | 100% |



**Рис. 32 Анализ эффективности лечения при подготовке к ЭКО**

Следует добавить, что пациенткам CPB с бесплодием для нормализации функционирования репродуктивной системы и восстановления овуляторного цикла, потребовалось проведение гормональной коррекции на протяжении 6-9 месяцев, в то время как в группе PRB коррекция заняла намного больше времени, в среднем 6-12 месяца приема.

Таким образом, проведенные нами комплексное обследование и сравнительный анализ полученных данных пациенток репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, с неудачными попытками ЭКО в анамнезе, позволило нам выявить определенные клинические и лабораторные особенности нарушения репродуктивной функции, для более эффективной коррекции эндокринной системы и успешного проведения последующих протоколов ЭКО, а также отметить тот факт, что максимальная эффективность циклов ЭКО наблюдается у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без нарушений гормонального гомеостаза.

## ВЫВОДЫ:

1. Перед планированием повторных попыток после неудачи ЭКО необходимо исключение нарушений системы гемостаза, полное исследование гормонального профиля и коррекция выявленных нарушений, в виде частичного или полного восстановления менструального цикла, что позволяет добиться повышения эффективности протокола ЭКО у пациенток СРВ 63% и ПРВ 50% с эндокринными формами бесплодия, а у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия в 76% случаев.

2. При обследовании пациенток с эндокринными формами бесплодия и неудачами ЭКО у пациенток СРВ обнаружен гипоменструальный синдром 15 (68,2%), опсоменорея 9(40,9%), олигоменорея 4 (18,8%), аменорея 2 (9,1%) и длительность менструально цикла составила  $35,81 \pm 1,73$ , а у пациенток ПРВ преобладал гиперменструальный синдром у пациенток ПРВ у 19 (73,1%), а именно, меноррагии 7(26,9%), метроррагии 8(30,7%) менометроррагии 3(11,5%), а продолжительность менструального цикла составила  $26,57 \pm 0,45$ .

3. У пациенток в среднем репродуктивном периоде преимущественно выявляются различные формы Гиперандрогении 18(81,8%), преобладающей формой является сочетанная гиперандрогения 62,5%. Уровень андрогенов с возрастом значительно снижается, что является наряду с уменьшением объема яичников  $4,65 \pm 0,47$  см<sup>3</sup> и первым признаком снижением овариального запаса.

4. Обращает на себя внимание то, что в позднем репродуктивном периоде возрастет число гормонзависимых заболеваний (миома матки 30,8%, аденомиоз 26,9%, гиперплазия эндометрия 23,1%), что значительно осложняет прогноз при ЭКО.

5. Для пациенток старше 40 лет характерны нарушения, обусловленные возрастной перестройкой репродуктивной системы в виде укорочение длительности менструального цикла (до 23-27 дней), значительного уменьшения объема яичников до  $3,46 \pm 0,69$  см<sup>3</sup>, умеренного повышение уровня ФСГ ( $8,19 \pm 0,73$  МЕд/мл) при сниженном ингибине В ( $29,25 \pm 9,31$  пг/мл) и АМГ ( $0,62 \pm 0,08$  нг/мл),

а также выраженное падение уровней основных андрогенов как яичникового, так и надпочечникового происхождения (Тсв, ДГТ, 17-ОНР).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**1.** Для полной оценки состояния репродуктивной системы пациенток, страдающих эндокринными формами бесплодия, в качестве диагностических критериев необходимо учитывать следующие параметры: возраст женщины, продолжительность менструального цикла, объем яичников, уровни АМГ, ингибина В, а также показатели пептидных (ФСГ, ЛГ) и стероидных гормонов (Е<sub>2</sub>, Р, Тобщ., Тсв., Ан., ДГЭА-С, 17-ОНР, ДГТ) в динамике менструального цикла.

**2.** Учитывая мультифакторный характер эндокринного бесплодия, на первом этапе лечения, целесообразно проводить лечение сопутствующей эндокринной патологии (нарушение жирового обмена/ожирение, заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия, гиперандрогения), с последующей коррекцией с учетом формы и типа нарушений репродуктивной функции.

**3.** Наиболее важное внимание необходимо уделить исследованию системы гемостаза, в том числе исследованиям на генетическую тромбофилию, поскольку пациентки с неудачами ЭКО нуждаются в динамическом контроле за показателями гемостаза на этапе подготовки к ЭКО, и что, особенно важно на этапе интенсивной гормонотерапии и на ранних этапах беременности. Выявление генетической формы тромбофилии, антифосфолипидных антител и гипергомоцистеинемии, являются показанием к проведению профилактической комплексной противотромботической терапии препаратами НМГ, антиагрегантов, антиоксидантов и витаминов группы В.

**4.** Для диагностики формы гиперандрогении необходимо оценивать не только абсолютный уровень всего спектра андрогенов (Тобщ, Тсв, Ан, ДГТ) и других пептидных и стероидных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин, Е<sub>2</sub>, прогестерон, 17-ОНП, ДГЭА-С, кортизол), но также и соотношения Тобщ/Е<sub>2</sub>, Е<sub>2</sub>/Тсв, ДГТ/Е<sub>2</sub>. Подбор вида гормональной терапии больным СГА должен осуществляться строго



индивидуально, на фоне предварительной клинико-лабораторной оценки состояния репродуктивной системы организма женщины (наличие ановуляции, НЛФ) на 21-23 день менструального цикла.

5. Пациенткам с нарушениями репродуктивной функции по гиперэстрогенному типу дифференцированная гормонотерапия прогестагенами разной продолжительности проводится в зависимости от формы нарушения (НЛФ или ановуляция). Пациенткам с гипоестрогенной формой нарушения репродуктивной функции, патогенетически обоснованной явилась циклическая гормональная терапия эстрогенами в первую фазу цикла, и прогестагенами во вторую фазу цикла.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко, Н.В. Вспомогательные репродуктивные технологии/Н.В. Авраменко // Запорожский медицинский журнал. - 2014. - №3. С. 95-100.
2. Айламазян, Э.К. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений/ Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина //Акушерство и гинекология. - 2010. - № 3. - С. 3–9.
3. Алиева, К.У. Оптимизация подготовки эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения у пациенток с нарушениями маточной гемодинамики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2007. - 26 с.
4. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии / Под ред. И.С. Сидоровой, Т.В. Овсянниковой, и.о. Макарова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. - С. 591-603.
5. Амирова, А.А. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы) / А.А. Амирова, Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева // Пробл. репродукции. - 2010. - № 1. - С. 68–74.
6. Андрологические аспекты бездетного брака/В.А. Божедомов [и др.]/Медицинский совет. - 2013. - №5. - С. 13-16.
7. Андрология: мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. – М., 2005.
8. Антропова, Н.В. Клинико-анамнестические особенности женщин с бесплодием и фолликулярными кистами яичников / Н.В. Антропова, И.К. Богатова // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2014. - Т.19, №1. - С. 62-63.
9. Белоцерковцева Л.Д. Хроническое воспаление, как причина неудачи при экстракорпоральном оплодотворении / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Г.М. Духина // Вестник СУРГУ. Медицина. - 2012. - №2. - С. 27-30.
10. Болдонова, Н.А. Применение экзогенного лютеинизирующего гормона в протоколах контролируемой овариальной стимуляции / Н.А.

Болдонова, Е.Б. Дружинина// Сибирский медицинский журнал. - 2013. - №6. - С. 12-16.

11. Бондарева, Е.В. Влияние состава фолликулярной жидкости на частоту наступления беременности при лечении бесплодия методом ЭКО / Е.В. Бондарева, Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко // Вестник СУРГУ. Медицина. - 2010. - №1 - С. 30-34.

12. Вартанян, Э.В. Преодоление неудач вспомогательных репродуктивных технологий при лечении бесплодных супружеских пар / Э.В. Вартанян, К.А. Цатурова, А.В. Маркин // Доктор.ру. - 2011. - №9. - С. 30-33.

13. Вартанян, Э.В. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО / Э.В. Вартанян, Е.Ю. Мартышкина, К.А. Цатурова//Акушерство. Гинекология. Репродукция. - 2011. - №4. - С. 40-43.

14. Ветров, В. В. Синдром гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение) / В. В. Ветров, В. Е. Васильев, Д.О. Иванов, Г. Г. Бараташвили, Ю. А. Петров // Детская медицина Северо-Запада. - 2012. - Т. 3, № 2. - С. 61-62.

15. Витязева И.И. Инновационные технологии в лечении пациентов с эндокринопатиями / И.И. Витязева // Доктор.ру. - 2009. - №6. - С. 39-42.

16. Витязева И.И. Исторические вехи развития методов вспомогательных репродуктивных технологий, основанных на оплодотворении in vitro / И.И. Витязева, И.И. Бармина, Г.А. Мельниченко // Вестник репродуктивного здоровья. - 2011. - №2. - С. 5-13.

17. Влияние стимуляции овуляции и условий культивирования эмбрионов на исход экстракорпорального оплодотворения у женщин разных возрастных групп/ А.В. Нефедова [и др.] // Вестник Южно-уральского государственного университета. - 2011. - №26. - С. 87-90.

18. Возможности повышения результативности вспомогательных технологий / Е.Б. Рудакова [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Биология, клиническая медицина. - 2009. - №2. - С. 20-25.

19. Громова О.А. Перспективы использования миоинозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах

прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению /О.А. Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - №51. - С 12-23.

20. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И. Заболевания, связанные с нарушением менструального цикла: особенности действия прогестагенной контрацепции //Проблемы репродукции. - 2012. - №2.- С.46-50.

21. Доброхотова Ю.Э., Рагимова З.Э. Метаболический синдром и синдром поликистозных яичников: дискуссионные аспекты диагностики и причинно-следственной связи // Качество жизни. Медицина. – 2008. - №3. - С.35-40.

22. Дружинина Е. Б. Факторы риска и критерии прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников / Е. Б. Дружинина, Ю. В. Мыльникова, Н. А. Болдонова, С. Б. Лаврова, А. Ф. Маголин, Н. Н. Семерников // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2011. - № 5 (81) Клиническая медицина. - С. 31-36.

23. Дубровина, О.С. Роль метаболических и гормональных нарушений в развитии синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы) / О.С. Дубровина, М.В. Чикунова, Т.В. Лисовская // Вестник уральской медицинской академической наукт. - 2013. - 33. - С. 15-20.

24. Дюжева, Е.В. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ / Е.В. Дюжева // Вестник РУДН. Серия «Медицина»: Акушерство и гинекология. - 2009. - № 6. - С. 98-104.

25. Здановский, В.М. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток с патологией эндометрия / В.М. Здановский, Н.Б. Буравченко // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. - № 2. - С. 39–42.

26. Значение комплексной оценки и коррекции состояния эндометрия в повышении эффективности ЭКО / У.Р. Хамадиянов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2011. -№2. - С. 310-314.

27. Исакова, А.В. Подготовка эндометрия у пациентов у пациентов в программе «Донорство ооцитов» (обзор литературы) / А.В. Исакова // Проблемы репродукции. - 2003. - №6. - С. 42-48.
28. Исмаилова, М.К. Влияние оперативного лечения яичников на результаты индукции суперовуляции в программе вспомогательных репродуктивных технологий / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // РМЖ. - 2014. - №1. - С. 25-26.
29. Корсак, В.С. Исследование эндометрия у пациенток с трубно – перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО / Корсак В.С. // Проблемы репродукции. - 2005. - № 2. - С. 39-42.
30. Корсак, В.С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2009 г. / В.С. Корсак // Проблемы репродукции. - 2012. - № 1. - С. 8–10.
31. Кравцова, Н.С. Современные методы гормональной стимулирующей терапии нарушений сперматогенеза у мужчин /Н.С. Кравцова, Р.В. Роживанов, Д.Г. Курбатов // Вестник репродуктивного здоровья. - 2010. - №12. - С. 9-13.
32. Краснопольская, К.В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко // М.: ГЭОТАР - Медиа. - 2013. -376 с.
33. Краснопольская, К.В., Булычева Е.С., Горский С.Л. Характер изменений андрогенсекретирующей функции яичников после хирургического лечения синдрома поликистозных яичников и его влияния на эффективность последующего экстракорпорального оплодотворения / К.В. Краснопольская, Е.С. Булычева, С.Л. Горский // Акушерство и гинекология. - 2009. - №1. - С. 49–52.
34. Крстич, Е.В. Новые подходы к лечению бесплодия с использованием экстракорпорального оплодотворения у женщин позднего репродуктивного возраста. Автореф. дисс....к.м.н., 2010, 22 с.
35. Кузьмин, А.В. Критерии отбора пациентов для программ ЭКО и ПЭ на основании оценки эпителия маточных труб с помощью трансцервикальной фаллоскопии/ А.В. Кузьмин, В.А. Линде // Вестник уральской академической науки. - 2014. - №4. - С. 48-50.

36. Кулаков В. И., Манухин И. Б., Гинекология. Национальное руководство. // М. ГЭОТАР-Медиа - 2011. - С. 581-628.
37. Кулаков В. И., Сухих Г. Т., Назаренко Т. А. Бесплодный брак: современные подходы к диагностике и лечению: руководство для врачей / В. И. Кулаков, Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. ГЭОТАР-Медиа. - 2010. - 754 с.
38. Лебедева, О.Е. Роль преимплантационной диагностики у супружеских пар, страдающих бесплодием // О.Е. Лебедева // Пренатальная диагностика. - 2012. - №2. - С. 111-115.
39. Лызикова, Ю.А. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия / Ю.А. Лызикова // Охрана материнства и детства. - 2010. - №2. - С. 80.
40. Лялина, Е.А. Современные возможности диагностики и лечения женского бесплодия // Е.А. Лялина, Ш.Б. Баранов, Н.В. Керимкулова // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2010. - Т.15, №1. - С. 45-50.
41. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. - М.: Триада-Х, 2003. - 904 с.
42. Максудова, М.М. Бесплодие и применение ЭКО/ИКСИ у женщин старшего репродуктивного возраста / М.М. Максудова // Вестник Новосибирского государственного университета. Биология, клиническая медицина. - 2010. - №4. - С. 203-204.
43. Мамедова, Н.Ф. Влияние антиоксидантной системы на течение и исход беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона / Н.Ф. Мамедова, Х.Ф. Батирова // Свет медицины и биологии. - 2011. - №2. - С. 129-133.
44. Машина М.А. Анализ порядка ведения пациентов с бесплодием: национальное руководство и практика / М.А. Машина // Журнал научных статей.: Здоровье и образование в XXI веке. - 2012. - С. 359-360.
45. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников / Т.А. Назаренко. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 272 с.

46. Назаренко Т.А., Краснопольская К.В. «Бедный ответ» Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко. - МЕДпресс-информ, 2012. - 80 с.
47. Нарзуллаева, Е.Н. Консервативное лечение синдрома поликистозных яичников / Нарзуллаева Е.Н., Рабеджанова М.М. // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - Москва, 2009. - С. 139-140.
48. Неверова, Е.Н. Экстракорпоральное оплодотворение - эффективный метод лечения бесплодия / Е.Н. Неверова, Е.В. Николаева // Оренбургский медицинский вестник. - 2015. - №1. - С. 23-25.
49. Никитин, А.И. Оценка качества ооцитов и эмбрионов на современном этапе ВРТ / А.И. Никитин // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2014. - №4. - С. 14-17.
50. Новые подходы к профилактике преждевременных родов у беременных после экстракорпорального оплодотворения / М.И. Антонян [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2013.0 №2, Т. 16. - С. 9-12.
51. Обоснование дифференциального подхода к индукции овуляции при лечении бесплодия больных с СПКЯ / Т.А. Назаренко [и др.] // Проблемы репродукции. - 2002.- №3. - С. 53-56.
52. Овсянникова Т.В. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению / Т. В. Овсянникова, И. О. Макаров, Д. П. Камилова, А. М. Хачатрян // Гинекология. - 2011. - Т. 13, №6. - С. 4-7.
53. Овсянникова, Т.В. Бесплодный брак: принципы диагностики и лечения / Т.В. Овсянникова, И.О. Макаров, Д.П. Камилова // Эффективная фармакотерапия. - 2012. - №18. - С. 7-9.
54. Ооциты низкого качества: кандидаты для донации ооплазмы / Д.Ф. Салимов // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2014. - №4. - С. 18-28.

55. Оптимизация тактики ведения пациенток в программе экстракорпорального оплодотворения / Г.В. Тамазян [и др.] // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - №38. - С. 18-22.

56. Повышенный уровень прогестерона в день введения триггера овуляции как предиктор неудачи имплантации в цикле ЭКО/А.И. Меркулова [и др.] // Доктор. Ру. - 2014. - №8 (96). - С. 24-30.

57. Подготовка к циклам экстракорпорального оплодотворения женщин с фоновой эндокринной патологией / Н.В. Башмакова [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2014. - №4. - С. 29-32.

58. Попенко, А.Н. Анализ эффективности вспомогательных репродуктивных технологий методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида / А.Н. Попенко // Вестник челябинского государственного университета. - 2013. - №7. - С. 142-144.

59. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути её решения / И.В. Кузнецова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. - 2015. - №5. - С. 42-49.

60. Рищук, С.В. Вспомогательные репродуктивные технологии и здоровье населения / С.В. Рищук, Т.А. Душенкова, В.Е. Мирский // Медицинский альманах. - 2014. - №4. - С. 71-74.

61. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под редакцией В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. - М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. - С. 845-919.

62. Саидова Р.А., Арутюнян Э.М., Першина Е.В., Мамардашвили Р.Т. Исламова Ш.Н. Основные принципы лечения больных с различными формами гиперандрогении. // Журнал акушерства и женских болезней, 2009. - Т.18 -№1. - С. 84-91.

63. Саидова Р.А., Воробьева Е.В. Основные принципы лечения эндокринных форм бесплодия в зависимости от состояния репродуктивной системы у женщин старшего репродуктивного возраста // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 27-30 сентября, 2011, С. 409-410.



64. Саидова Р.А., Воробьева Е.В. Структура эндокринных форм бесплодия у женщин среднего и позднего репродуктивного возраста // Материалы XXIV Международного конгресса с курсом эндоскопии. Москва, 6-9 июня, 2011, С. 166-167.

65. Саидова Р.А., Першина Е.В. Современные принципы восстановления репродуктивной системы у больных с сочетанной формой гиперандрогении. // Материалы IV Международного конгресса по репродуктивной медицине. Тезисы докладов. Москва, 18-21 января, 2010. - С. 211.

66. Сафронова Е.В. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения (прогнозирование, профилактика): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Сафронова Елена Валентиновна. - РнД., 2008. - 135 с.

67. Серов В.Н., Овсянникова Т.В., Прилепская В.Н. Гинекологическая эндокринология. // М.: Медпресс-информ, - 2015. - 512 с. (5-е изд.)

68. Серов В.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А., Тетрашвили Н.К. Ранние потери беременности - новое понимание гормональных нарушений // Русский медицинский журнал. - 2003. - №16. - С. 907-908

69. Сидельникова, В.М. Инфекция как фактор риска невынашивания беременности / В.М. Сидельникова // Гинекология. - 2008. - № 5. - Т. 10.

70. Смирнова И.В. Дифференцированный подход к индукции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников / И.В. Смирнова, О.В. Лысенко // Охрана материнства и детства. - 2010. - №1. - С. 68.

71. Соболева, Е.Л. Этиология, патогенез, клиника и лечение синдрома поликистозных яичников / Е.Л. Соболева // Лечение и профилактика. - 2012. - №1. - С. 88-98.

72. Современные методы вспомогательной репродукции в лечении женского и мужского бесплодия / Д.В. Устинов [и др.] // Мир науки, культуры, образования. - 2014. - №6. - С. 600-604.

73. Современный взгляд на бесплодный брак / С.А. Леваков [и др.] // Клиническая практика. - 2010. - №3. - С. 92-96.

74. Сравнительное изучение эффективности протоколов поддерживающей терапии после переноса эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Д.П. Камилова [и др.] // Гинекология. - 2009. - №1. - С. 49-52.

75. Таскина, О.А. Сравнительная эффективность препаратов аналогов агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (диферелина и лейпрорелина) в циклах ЭКО у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников в период после трансвагинальной пункции / О.А. Таскина // Вестник новых медицинских технологий. - 2007. - №3. - С. 10-11.

76. Тоцкая, Е.Г. Инновационные медико-организационные технологии в репродуктивной медицине / Е.Г. Тоцкая, И.В. Айзикович, Б.И. Айзикович // Вестник Новосибирского государственного университета. Биология, клиническая медицина. - 2010. - №4. - С. 10-16.

77. Факторы риска и критерии прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников / И.В. Протопопова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - №3. - С.65-70.

78. Факторы риска неудач и эмбрионических потерь при экстракорпоральном оплодотворении / Е.Б. Рудакова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №4. - С. 14-16.

79. Ходжамуродова Д.А. Алгоритм диагностики и лечения бесплодных супружеских пар / Д.А. Ходжамуродова // Вестник Авиценны. - 2012. - №2. - С. 92-97.

80. Хрулева, Н.В. особенности реакции женской репродуктивной системы на стимуляцию суперовуляции в цикле ЭКО / Н.В. Хрулева, Т.Г. Щербатюк, Ю.П. Потехина // СТМ. - 2011. - №1. - С. 20-23.

81. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. - М., 2007. - 49с.

82. Щербина, Н.А. Оценка возрастных изменений овариального резерва у женщин с бесплодием / Н.А. Щербина, О.Г. Градиль // Таврический медико-биологический вестник. - 2013. - №2. - С. 140-144.

83. A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis / B.E. Reubinoff [et al.] // Hum Reprod. - 1998. - Vol. 13(7). - P. 1887-1892.
84. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome / F. J. Broekmans [et al.] // Hum. Reprod. Update. - 2006. - Vol. 12. - P. 685–718.
85. Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation / H. Achache, A. Revel // Hum. Reprod. Update. - 2006. - Vol. 12. - P. 731 - 746.
86. Aging of oocyte, ovary, and human reproduction / C. Ottolenghi [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2004. - No. 1034 (1). - P. 117-131.
87. Akande, V.A. A cohort study of the prediction of Chlamydia infection causing subfertility, the value of treatment independent management and prognosis for pregnancy in 1119 women following laparoscopy / V.A. Akande, L.P. Hunt, D.J. Cahill, W.C.L. Ford, J.M. Jenkins // BMJ. - 2002. - Vol. 325. - P. 28-32.
88. Al-Ghamdi A., Coskun S., Al-Hassan S. et al. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome) // Reprod. Biol. Endocrinol. - 2008. - Vol. 6. - P. 37.
89. An initial low response predicts poor outcome in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection despite improved ovarian response in consecutive cycles / Z. Veleva [et al.] // Fertil. Steril. - 2005. - Vol. 83. - P. 1384-1390.
90. Antinori S. Oocyte donation in menopausal women / [S. Antinori, C. Versaci, G. Hossein Gholami, C. Panci, B. Caffa] // Hum Reprod. - 1993. - Vol. 8. - P. 1487.
91. Armstrong S. What is the best treatment option for infertile women aged 40 and over? / S. Armstrong, V. Akande // J Assist Reprod Genet. - 2013. - Vol. 30 (5). - P. 667-71.
92. Assisted Reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe 2005: results generated from European registers by ESHRE / Nyboe, [et al.] // Hum Reprod. 2009. - Vol. 24. - P. 1267–87.

93. Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE / Andersen [et al.] // Hum Reprod. - 2008. -Vol. 23(4). - P. 756–71.
94. Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE / J. De Mouzon [et al.] // Hum. Reprod. - 2012. - Vol. 27, № 4. - P. 954–966.
95. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE / A. P. Ferraretti [et al.] // Hum. Reprod. - 2012. - Vol. 27., №9.- P. 2571–2584.
96. Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE / A. P. Ferraretti [et al.] // Hum. Reprod. - 2013.- Vol. 28., №9.- P. 2318–2331.
97. Cahill, D.J. Management of infertility. Clinical review / D.J. Cahill, P.G. Wardle // BMJ. - 2002. - Vol. 325. - P. 28-32.
98. Cantineau A.E. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples / A.E. Cantineau, M.J. Heineman, B.J. Cohlen // Cochrane Database Syst Rev. - 2003. - Vol. 1. - P. 38-54.
99. Cha, K.Y., Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program/ K.Y. Cha, J.J. Koo // Fertil Steril. - 1991. - Vol. 55(1). - P. 109-113.
100. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles / E. Bosch [et al.] // Hum. Reprod. - 2010. - Vol. 25, №8. - P. 2092–2100.
101. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. - 2008. - Vol. 23, №3. - P. 462–477.
102. Craven L. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease / L. Craven, H.A. Tuppen, G.D. Greggains // Nature. -2010. - No. 465. - P. 82–85.

103. Diedrich, K. The role of the endometrium and embryo in human implantation / K. Diedrich, B.C. Fauser, P. Devroey // Hum Reprod Update. - 2007. - Vol. 13. - № 4.
104. Donckers, J. The long-term outcome of 946 consecutive couples visiting a fertility clinic in 2001–2003 97 / J. Donckers, J.L. Evers, J.A. Land // Fertil Steril. - 2011. - Vol. 96. - P. 160-164.
105. Effects of aging and calorie restriction on the global gene expression profiles of mouse testis and ovary / A.A. Sharov [et al.] // BMC Biol. - 2008. - №6. - P. 6–24.
106. Elevated progesterone in GnRH agonist down regulated in vitro fertilisation (IVFICSI) cycles reduces live birth rates but not embryo quality / R. Lahoud [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. - 2012. - Vol. 285, №2. - P. 535–540.
107. Elgindy, E. A. Progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration: detrimental cutoff levels and new treatment strategy/ E. A. Elgindy // Fertil. Steril. - 2011. - Vol. 95, №5. - P. 1639–1644.
108. ESHRE Capri workshop group 2009 Intrauterine insemination // Hum Reprod Updat. 2009. - Vol.15. - P. 265–77.
109. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception // Hum. Reprod. - 2001. - Vol. 16. - P. 1527–1535.
110. Fanchin R., de Ziegler D., Taieb J., et al. Premature elevation of plasma progesterone alters pregnancy rates of in vitro fertilization and embryo transfer // Fertil. Steril. - 1993. - Vol. 59. - P. 1090-1094.
111. Fauser, B.C. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences / B.C. Fauser, A.M. Van Heusden // Endocr. Rev. - 1997. - Vol. 18. - P. 71–106.
112. Fauser, B.C. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later / B.C. Fauser // Hum. Reprod. - 2010. - Vol. 25 (11).
113. Fertility preservation in women undergoing cancer treatment / G. D. Rao [et al.] // Lancet. - 2004. - Vol. 363 (9423). - P. 1829-1830.
114. Fertility treatment in 2010: trends and figures. London: HFEA; 2010.

115. Filicori M., Cognigni G.E., Tabarelli C., et al. Stimulation and growth of antral ovarian follicles by selective LH activity administration in women // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 87. - P. 1156-1161.
116. Fleming, R. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles / R. Fleming, J. Jenkins // Reproduct. Biomed. Online. - 2010. - Vol. 21. - P. 446–449.
117. Fulka, H. Nucleolar transplantation in oocytes and zygotes: challenges for further research / H. Fulka, J. Fulka // Molecular Human Reproduction. - 2010. - Vol. 16, №2. - P. 63–67.
118. Gamete intrafallopian transfer (GIFT): A new treatment for infertility/ R.H. Asch [et al.] // Int J Fertil. - 1985. - Vol. 30(1). - P. 41-45.
119. Garrido, N. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility / N. Garrido // Hum Reprod Update. - 2001. - Vol. 8. - №1.
120. Induction of Ovulation with Human Menopausal Gonadotropins: Guideline for Practice / American Society for Reproductive Medicine // Fertil Steril. - 2008. - Vol. 90. - Iss. 5, Supplement. - P. S7–S12.
121. Jansen, R. Catheterization of the fallopian tubes from vagina/ R. Jansen, J.C. Anderson // Lancet. - 1987. - Vol. 2 (8554). - P. 309-310.
122. Kligman, I. Differentiating clinical profiles: Predicting good responders, poor responders, and hyperresponders / I. Kligman, Z. Rosenwaks // Fertil Steril. – 2001. – Vol. 76. – P. 1185–1190/
123. Kretzer, D. Transfer of human zygote / D.Kretzer, P. Dennis P, B. Hudson // Lancet. - 1983. - Vol. 2. - P. 728-730.
124. L d e-Bataille N, Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation programme. / L d e-Bataille N, Olivennes F, Lefaix JL, Chaouat G, Frydman R, Delanian S. // Hum Reprod. - 2002. - Vol. 17(5). - P. 1249-53.
125. Lebovitz, O. Treating patients with “thin” endometrium – an ongoing challenge / O. Lebovitz, R. Orvieto // Gynecol. Endocrinol. - 2014. - Vol. 30. №6. - P. 409–414.

126. Levy D.P., Navarro J.M., Schattman G.L., et al. The role of LH in ovarian stimulation: exogenous LH: let's design the future // Hum. Reprod. - 2000. - Vol. 15. - P. 2258-2265.
127. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue / J. Donnez [et al.] // Lancet. - 2004. - Vol. 364 (9443). - P. 1405-1410.
128. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men / J.L. Pryor [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336. - P. 1108
129. Molecular aspects of implantation failure / Y.E. Koot [et al.] // Biochim. Biophys. Acta.-2012. - Vol. 1822. - P. 1943–1950.
130. Molecular aspects of implantation failure / Y.E. Koot [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. - 2012. - Vol. 1822. - №12. - P. 1943–1950.
131. Moll E., van de Veen F., van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review / E. Moll, F. van de Veen, M. van Wely // Hum. Reprod. - 2007. - Vol. 13, №6. - P. 527–537.
132. Nelson S.M. Is placental haemostasis relevant to recurrent implantation failure? / S.M. Nelson // Thromb. Res. - 2011. - № 127 (Suppl. 3). - P. 93–95
133. Nelson, S.M. Prophylaxis of VTE in women - during assisted reproductive techniques / S.M. Nelson / Thrombosis Research. - 2009. - Vol. 123. -P. 8 – 15.
134. Oktay, K. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue / K. Oktay, G. Karlikaya // N Engl J Med. - 2000. - Vol. 342(25). - P. 1919.
135. Otsuki, J. Aggregated chromosomes transfer in human oocytes/ Otsuki J., Nagai J., Sankai T. // Reproductive BioMedicine Online. - 2014. - № 28. - P. 401–404.
136. Outcome of in vitro fertilization / embryo transfer according to age in poor responders with elevated baseline serum follicle stimulation hormone using minimal or no gonadotropin stimulation / M. L. Check [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 31(3). - P. 183–184.
137. Palermo, G.D. Application of intracytoplasmic sperm injection in assisted reproductive technologies / [G.D. Palermo, T. Takeuchi, Q.V. Neri et al.] // Reprod Biomed. - 2002. - Vol. 6. - P. 456–463.

138. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development / L. Simon [et al.] // Hum Reprod. - 2014. - Vol. 29. - P. 2402-12.
139. Perin P.M., Maluf M., Czeresnia C.E., Sousa P.D. The effect of recombinant human luteinizing hormone on oocyte/embryo quality and treatment outcome in down-regulated women undergoing in vitro fertilization // Fertil. Steril. - 2003. - Vol. 80 (Suppl. 3). - P. 76-77.
140. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women // Fertil Steril. - 2003. - Vol. 80. - P. 1302.
141. Pregnancy after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte / G. Palermo [et al.] // Lancet. - 1992. - Vol. 340(8810). - P. 17-18.
142. Pregnancy after transfer of sperm under the zona / S.C. Ng [et al.] // Lancet. - 1988. - Vol. 2(8614). - P. 790-790.
143. Pregnancy after translaparoscopic zygote intrafallopian transfer in a patient with sperm antibodies / P. Devroey [et al.] // Lancet. - 1986. - Vol. 1(8493). -P. 1329 - 1329.
144. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens/ S. Silber [et al.] // Fertil. Steril. - 1988. - Vol. 50(3). - P. 525-528.
145. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses / J. Fischer [et al.] // Fertil. Steril. - 2010. - V. 94(1). - P. 283–289.
146. Preliminary results on the comparison of sperm microinjection and partial zona dissection as a treatment of male factor infertility: The 7th World Congress on IVF ESHRE / D. Sakkas [et al.] // Hum Repod. - 1991. - Suppl: 88-88.
147. Premature progesterone elevation impairs implantation and live birth rates in GnRH-agonist IVF/ICSI cycles / E.B. Kiliçdag [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. - 2010. - Vol. 281, №4. - P. 747–752.
148. Preovulatory progesterone rise during ovarian stimulation for IVF / M. Kasum [et al.] // Gynecol.Endocrinol. - 2013. - Vol. 29, №8.- P. 744–748.



149. Raziell A. Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome / A. Raziell, S. Friedler, M. Schachter, D. Strassburger, E. Mordechai and R. Ron-El. Human // Reproduction. - 2001. - Vol.17., №1. - P.107-110.

150. Relationship of progester-one/estradiol ratio on day of hCG administration and pregnancy outcomes in high responders undergoing in vitro fertilization / F.K. Lee [et al.] // Fertil. Steril. - 2009. - Vol. 92, №4. - P. 1284–1289.

151. Rienzi, L. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature / L. Rienzi, G. Vajta, F. Ubaldi // Hum Reprod Update. - 2011. - №17. - P. 34–35.

152. Rozenwack, Z. Pregnancy following transfer of in vitro fertilized donated oocytes / Z. Rozenwack, L. Veeck, H.C. Liu // Fertil Steril. - 1986. - Vol. 45(3). - P. 417-420.

153. Safrir A, Simon A, Margalioth E, Laufer N. What should be the first-line treatment for unexplained fertility in women over 40 years of age—ovulation induction and IUI or IVF? Reprod BioMed Online; [www.rbmonline.com/Article/4334](http://www.rbmonline.com/Article/4334) on web 15 Sept 2009.

154. Saha, L. Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome: an update / L. Saha, S. Kaur, P.K. Saha // Fundam. Clin. Pharmacol. - 2012. - Vol. 26. №1. - P. 54–62.

155. SammourA., BilijanM.M., TanS.L., Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of letrozole and clomiphene citrate on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation prior to intrauterine insemination (IUI) // Fertile And Steril. - 2001. - vol. 76 - P. 111.

156. Spandorfer, S.D. Difficult embryo transfer has a negative impact on the outcome of in vitro fertilization / [S.D. Spandorfer, J. Goldstein, J. Navarro et al.] // Fertil Steril. - 2003. - Vol. 79. - P. 654–655.

157. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation is increased in poor-quality semen samples and correlates with failed fertilization in intracytoplasmic sperm injection/ S. Lopes [et al.] // Steril. - 1998. - Vol. 69 (3). - P. 528-532.

158. Steptoe, P.C. Birth after reimplantation of a human embryo / P.C. Steptoe, R.G. Edwards.-Lancet. - 1978. - Vol. 1. - P. 336-366.
159. Teratozoospermia: spotlight on the main genetic actors in human/ C. Couton [et al.] // Hum Reprod Update. - 2015. - Vol. 21(4). - P. 455-85.
160. The origin of serum progesterone during the follicular phase of menotropinstimulated cycles / T. Eldar-Geva [et al.] // Hum. Reprod. - 1998.- Vol. 13. - P. 9–14.
161. The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development/ I.D. Morris [et al.] // Hum Reprod. - 2002. - Vol. 17. - P.990-8.
162. The use of first polar bodies for preimplantation diagnosis of aneuploidy / S. Munné [et al.] // Hum Reprod. - 1995. - Vol. 10. - P. 1203-1210.
163. Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases / M. Tachibana [et al.] // Nature - 2013 - No. 493(7434). - P. 627–631.
164. Wang, J. Mitochondrial DNA 4977-bp deletion correlated with reactive oxygen species production and manganese superoxide dismutase expression in gastric tumor cells / J. Wang, Y.Y. Lü // Chin. Med. J. (Engl.) - 2009 - №122(4) - P. 431–436.
165. Yi-ping Zhong Impact of Transitory Hyperprolactinemia on Clinical Outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer / Yiping Zhong, Xiao-ting Shen, Ying Ying, Hai-tao Wu, Jin Li, Quan Qi, Can-quan Zhou, Guang-lun Zhuang // J Med Biochem. - 2012. - Vol. 31. - P. 27–33.