

УДК 618.177-053.89-08-008.6-089.888.11

Мягких И. И.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ И НЕУДАЧНЫМ ИСХОДОМ ПРЕДЫДУЩИХ ПРОГРАММ ЭКО И ПЭ В АНАМНЕЗЕ

РЕФЕРАТ. Цель – изучить влияние персонифицированного подхода в лечении бесплодия на исход программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ в анамнезе, путем назначения дополнительной терапии к короткому протоколу стимуляции овуляции.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ результатов лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ у 116 пациенток позднего репродуктивного возраста (37–42 лет), которые имели 1–3 отрицательных попытки ЭКО и ПЭ в анамнезе. Критерии включения в исследование: длительность бесплодия 6 лет и более; снижение овариального резерва (АМГ < 1,2 нг/мл, ФСГ > 10 МЕ/л, КАФ < 7); уровень соматотропного гормона (СТГ) менее 1,71 нг/мл; снижение показателя цинка в крови; добровольное информированное согласие пациентки. Критерии исключения из исследования: мужской фактор бесплодия; маточный фактор бесплодия; ЭКО с донорскими ооцитами; преждевременная недостаточность яичников; тяжелая соматическая патология, при которой противопоказано ЭКО; беременность и лактация; отказ от участия в исследовании. После отбора участников планируемого клинического исследования на этапе подготовки к программе ЭКО и ПЭ, все пациентки были стратифицированы в две группы методом случайной выборки: I группа – 59 пациенток, которые получили базовую программу ЭКО по короткому протоколу и дополнительную терапию; II – 57 пациенток проходили базовую программу ЭКО по короткому протоколу.

Результаты. Применение дополнительной терапии (препаратов СТГ, гидролизата плаценты и цинка) оказывало значимое влияние на снижение стартовой и суммарной дозы гонадотропинов для стимуляции суперовуляции (на 9,03 % и 4,37 % соответственно, $p < 0,01$), способствовало получению большего количества преовуляторных фолликулов (на 17,34 %, $p < 0,01$), ооцитов (на 22,71 %, $p < 0,05$) и blastocyst (в 3 раза, $p < 0,001$), переносу эмбрионов преимущественно на 4–5-е сутки (в 2 раза, $p < 0,001$). Включение дополнительной терапии в короткий протокол программы ЭКО позволило в 1,9 раза увеличить частоту наступления беременности и в 2,6 раза – срочных родов ($p < 0,05$).

Выводы. Проведенное исследование показало целесообразность и эффективность применения персонифицированного подхода в лечении бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, что способствует достоверному улучшению показателей раннего эмбриогенеза, повышению частоты наступления беременности в 1,9 раза и деторождения в 2,6 раза.

Ключевые слова: бесплодие, поздний репродуктивный возраст, снижение овариального резерва, экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов, соматотропный гормон, гидролизат плаценты, цинк.

Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) утверждают, что каждая четвертая супружеская пара или почти 200 миллионов женщин в развивающихся странах страдают бесплодием [17]. Согласно данным отчета Российской ассо-

циации репродукции человека (РАРЧ) за 2019 год, частота наступления беременности и родов у женщин 35–39 лет составила 26,6 % и 18,4 % соответственно, у пациенток 40 лет и старше – 12,8 % и 6,6 %, что ниже в несколько раз аналогичных показате-

телей у женщин группы 34 лет и моложе – 30,4 % и 22,8 % [6, 9].

По мнению отдельных авторов [1, 15, 16], возраст женщины – ведущий прогностический фактор результата программ ЭКО. С возрастом неизбежно происходит снижение резерва ооцитов и их качества. Дополнительное негативное воздействие на овариальный резерв оказывает сопутствующий гинекологический и соматический анамнез [4, 5, 10].

Многие руководства различных авторов, касающиеся лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ, рекомендуют использовать короткий протокол стимуляции овуляции для женщин в позднем репродуктивном возрасте со сниженным овариальным резервом. Преимуществом короткого протокола стимуляции овуляции при сниженном овариальном резерве является факт получения адекватного ответа на стимуляцию, который позволяет сохранить и пролонгировать до преовуляторного периода те фолликулы, которые начинают расти на фоне введения гонадотропинов [4, 5, 11].

Авторы зарубежных исследований [13, 14], касающихся применения препаратов СТГ пришли к выводу, что добавление препаратов СТГ во время фазы стимуляции яичников в программах ЭКО у пациенток с предыдущим «бедным» ответом в анамнезе, приводит к увеличению вероятности клинической беременности. В этих исследованиях изучали роль препаратов СТГ при ЭКО, когда инъекции препарата начинали со 2-го по 3-й день менструального цикла, то есть с началом введения гонадотропинов.

В исследованиях, посвященных изучению влияния биологически активных веществ, содержащихся в гидролизате плаценты человека, при их применении на этапе подготовки к программам ЭКО и ПЭ, выявлено, что препарат оказывает регуляторное действие на клеточный метаболизм яичников [8]. Аминокислоты, нуклеотиды, полиненасыщенные жирные кислоты, моносахариды, микро- и макроэлементы в эссенциальной форме повышают активность клеточного и тканевого дыхания, положительно влияют на процессы метаболизма в ооцитах [2, 3, 7].

В отдельных источниках литературы указаны схемы применения препаратов цинка при лечении бесплодия методом ЭКО у женщин [10]. Однако в этих исследованиях не изучено влияние данных препаратов на результат программ ЭКО у женщин позднего репродуктивного возраста, особенно – у которых снижен овариальный резерв, не указана разница в количестве и качестве полученных ооцитов, показателей раннего эмбриогенеза, отсутствуют сведения о дне переноса эмбрионов в полость матки.

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению лечению бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста методом ЭКО и ПЭ, поиск персонифицированного подхода к терапии для повышения частоты наступления беременности и деторождения для этих женщин является актуальным.

Цель исследования: изучить влияние персонифицированного подхода в лечении бесплодия на исход программ ЭКО и ПЭ у женщин позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ в анамнезе, путем назначения дополнительной терапии к короткому протоколу стимуляции овуляции.

Материалы и методы

Проведен проспективный анализ результатов лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ у 116 пациенток позднего репродуктивного возраста (37–42 лет), которые имели 1–3 отрицательных попытки ЭКО и ПЭ в анамнезе. Критерии включения в исследование: длительность бесплодия 6 лет и более; снижение овариального резерва по результатам гормонального и ультразвукового исследования (АМГ < 1,2 нг/мл, ФСГ > 10 МЕ/л, КАФ < 7); уровень СТГ менее 1,71 нг/мл; снижение показателя цинка в крови; добровольное информированное согласие пациентки. Критерии исключения из исследования: мужской фактор бесплодия; маточный фактор бесплодия; ЭКО с донорскими ооцитами; преждевременная

недостаточность яичников; тяжелая соматическая патология, при которой противопоказано ЭКО; беременность и лактация; отказ от участия в исследовании.

После отбора участников планируемого клинического исследования на этапе подготовки к программе ЭКО и ПЭ, все пациентки были стратифицированы в две группы методом случайной выборки: I группа – 59 пациенток, которые получили базовую программу ЭКО по короткому протоколу и дополнительную терапию; II – 57 пациенток проходили базовую программу ЭКО по короткому протоколу.

Во время клинического обследования пациенток проводили сбор данных соматического, гинекологического, репродуктивного, семейного анамнеза, который отображали в амбулаторных картах отделения.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппарате «Sono Scape S20 Exp» с использованием абдоминального датчика частотой 3,5 МГц и вагинального датчика частотой 6,5 МГц. При исследовании яичников оценивали размеры, положение, состояние фолликулярного аппарата — проводили подсчет КАФ диаметром до 10 мм на 2–5-й день менструального цикла. Проводили ультразвуковой мониторинг числа и размера фолликулов, а также толщины эндометрия во всех циклах стимуляции овуляции в программе ЭКО и ПЭ.

Иммунохимическим методом с хемилюминесцентной детекцией (CLIA) на аппарате Cobas E411 (Roche, Hitachi, Швейцария) изучали: ФСГ, АМГ, СТГ. Для определения гормонов использовали следующие тест – системы: FSH Roche Diagnostics (Германия), Elecsys® АМН Plus, hGH Roche Diagnostics (Германия), соответственно. Указанные гормоны изучали со 2-го по 5-й день менструального цикла.

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

ским методом на аппарате Beckman Coulter AU 480 (Бекмен Культер, Япония), тест-система – колориметрический фотометрический тест для количественного определения цинка в сыворотке, плазме и моче человека на анализаторах Beckman Coulter серии AU, для диагностики in vitro (Бекмен Культер, Япония).

При проведении стимуляции овуляции в коротком протоколе программ ЭКО и ПЭ использовали менопаузальные гонадотропины в средней дозировке 2100–2300 МЕ и антагонисты.

Пациентки I группы дополнительно к короткому протоколу стимуляции овуляции программ ЭКО и ПЭ получали препараты экзогенного СТГ, цинка и гидролизата плаценты. Препарат СТГ вводили путем ежедневной подкожной инъекции в дозировке 0,3 мг (эквивалент 0,9 МЕ, 5 щелчков), начиная с 21-го дня менструального цикла, предшествующего стимуляции яичников в цикле ЭКО и до дня введения триггера овуляции – хорионического гонадотропина (ХГЧ) в дозе 10 тыс. МЕ. Препарат гидролизата плаценты вводили в режиме интенсивной терапии (по 2 ампулы 2 раза в неделю с 3-го дня предшествующего менструального цикла в течение 2-х недель, затем поддерживающий курс по 2 ампулы 1 раз в неделю до начала следующего менструального цикла, в котором начнется стимуляция). На протяжении менструального цикла проводили поочередную смену акупунктурных точек для предотвращения развития липоатрофии.

Препарат цинка назначали в дозировке 20 мг/сутки в течение 3 месяцев до и во время проведения программы ЭКО и ПЭ. Препарат применяли по 1 шипучей таблетке 2 раза в сутки во время или после еды, предварительно растворив таблетку в стакане (200 мл) питьевой воды.

Качество ооцитов и эмбрионов определяли по существующим международным критериям [12].

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа отвечает принципам Хельсинкской декларации

(1975 г., с поправками 2005 г.). Статистический анализ данных был выполнен с использованием пакета программ MedStat 4.0. Нулевые гипотезы отвергались при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы были репрезентативны по гормональным и ультразвуковым показателям овариального резерва, а также уровню СТГ в крови (табл. 1).

Показатели ФСГ и АМГ подтверждали факт сниженного овариального резерва у женщин старше 37 лет, так как уровень АМГ был менее 1,2 нг/мл, а уровень ФСГ – более 10 МЕ/л, в соответствии с чем «бед-

ный» ответ на стимуляцию яичников в программе ЭКО и ПЭ был ожидаем. Уровень СТГ в крови пациенток исследуемых групп был менее 1,71 нг/мл, достоверных различий между группами не выявлено, $p > 0,05$.

При изучении КАФ со 2-го по 5-й день менструального цикла выявлено, что менее 5 антральных фолликулов в яичниках имели 17 (28,81 %) женщин группы I и 24 (42,11 %) пациентки группы II.

Все женщины исследуемых групп были обследованы на содержание микроэлементов в крови (табл. 2). Целесообразность обследования была аргументирована высокой частотой встречаемости заболеваний различных органов и систем, неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ.

Таблица 1. Содержание гормонов крови и количество антральных фолликулов по данным УЗИ в раннюю фолликулярную фазу

Показатель, ед. изм.	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл ($M \pm m$)	$11,69 \pm 0,22$	$11,78 \pm 0,21$
Антимюллеров гормон, нг/мл ($M \pm m$)	$0,94 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,03$
Соматотропный гормон, нг/мл ($M \pm m$)	$1,13 \pm 0,06$	$0,99 \pm 0,05$
КАФ на 2–5 день МЦ ($M \pm m$)	$5,24 \pm 0,18$	$4,81 \pm 0,16$
КАФ < 5 в двух яичниках (абс. (%))	17 (28,81 %)	24 (42,11 %)*
КАФ 5–7 в двух яичниках (абс. (%))	42 (71,19 %)	33 (55,93 %)*

Примечание – * – достоверность различий между сравниваемыми группами установлена, $p < 0,05$.

Таблица 2. Особенности концентрации микроэлементов в крови у женщин позднего репродуктивного возраста ($M \pm m$)

Группа, n	Микроэлементы	
	Магний (ммоль/л)	Цинк (мкмоль/л)
Группа I, n = 59	$0,95 \pm 0,08$	$9,05 \pm 0,18^*$
Группа II, n = 57	$0,82 \pm 0,07$	$9,19 \pm 0,20^*$
Возрастная норма	0,75–1,25	10,70–18,50

Примечания

1. Показатели в сравниваемых группах не имели достоверно значимого различия, $p > 0,05$;
2. * – показатели достоверно отличались от возрастной нормы, $p < 0,05$.

В группе I, которая получала дополнительное лечение на подготовительном этапе и в цикле стимуляции суперовуляции ЭКО, стартовая и суммарная доза гонадо-

тропинов для стимуляции суперовуляции была достоверно ниже (на 9,03 % и 4,37 % соответственно, $p < 0,01$), чем в группе II: $252,97 \pm 5,99$ и $2286,84 \pm 20,32$ МЕ против

277,63 ± 4,59 и 2286,84 ± 20,32 МЕ соответственно ($p < 0,01$), что имеет важное экономическое значение, так как пациентки самостоятельно приобретали препараты для стимуляции овуляции в программах ЭКО и ПЭ.

Количество дней стимуляции суперовуляции также достоверно было меньше в группе I – 11,59 ± 0,13, по сравнению с группой II – 12,07 ± 0,11 ($p < 0,01$). А количество преовуляторных фолликулов на момент введения триггера овуляции (10 тыс. МЕ ХГЧ) достоверно было больше в группе I (на 17,34 %, $p < 0,01$), получавшей лечение – 5,88 ± 0,21 фолликулов, чем в группе II – 4,86 ± 0,26 ($p < 0,01$).

У одной пациентки группы II (1,75 %) ответ на стимуляцию суперовуляции был отрицательным, поскольку не было получено ни одного фолликула (табл. 3).

Анализ раннего эмбриогенеза показал, что у пациенток, принимавших препараты СТГ, цинка и гидролизата плаценты, получено на 22,71 % больше ооцитов (4,69 ± 0,18) по сравнению с группой II (3,77 ± 0,21, $p < 0,01$) (табл. 4).

От 1 до 3 ооцитов значимо чаще было получено у пациенток группы II, которые не получали дополнительное лечение, по сравнению с группой I – 20 (35,09 %) против 9 (15,25 %) соответственно, $p < 0,01$.

Таблица 3. Особенности стимуляции суперовуляции у женщин позднего репродуктивного возраста (М ± m)

Показатель, ед. изм.	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Общая доза гонадотропинов, МЕ	2186,02 ± 23,15*	2286,84 ± 20,32
Стартовая доза гонадотропинов, МЕ	252,97 ± 5,99*	277,63 ± 4,59
Количество дней стимуляции	11,59 ± 0,13*	12,07 ± 0,11
Количество преовуляторных фолликулов в день введения ХГЧ	5,88 ± 0,21*	4,86 ± 0,26

Примечание. * – достоверность различий между сравниваемыми группами установлена, $p < 0,01$

Таблица 4. Показатели раннего эмбриогенеза у пациенток сравниваемых групп

Показатель, ед. изм.	Группа I, n = 59	Группа II, n = 57
Количество полученных ооцитов (М ± m)	4,69 ± 0,18*	3,77 ± 0,21
От 1 до 3 ооцитов (абс. (%))	9 (15,25 %)*	20 (35,09 %)
От 4 до 8 ооцитов (абс. (%))	50 (84,75 %)*	33 (57,89 %)
Количество оплодотворенных ооцитов (М ± m)	4,27 ± 0,19*	3,30 ± 0,20
Количество полученных эмбрионов (М ± m)	3,37 ± 0,12*	2,61 ± 0,13
Стадия переноса эмбрионов (кол-во женщин, которым переносили эмбрионы в полость матки) (абс. (%))	8 А	13 (22,03 %)*
	8 В	3 (5,08 %)*
	Бластоциста	33 (55,93 %)*
	Морула	11 (19,30 %)
День переноса эмбрионов (кол-во женщин) (абс. (%))	3-и сутки	10 (16,95 %)
	5-е сутки	8 (14,04 %)
	16 (27,12 %)*	34 (59,65 %)
	43 (72,88 %)*	19 (33,33 %)

Примечание. * – достоверность различий между сравниваемыми группами установлена, $p < 0,01$

Вместе с тем, от 4 до 8 ооцитов было достоверно чаще получено в группе I, чем в группе II – соответственно в 50 (84,75 %) случаях против 33 (57,89 %), $p < 0,01$. Аналогичный результат был характерен и для числа оплодотворенных ооцитов – $4,27 \pm 0,19$ в группе I, что больше аналогичного показателя группы II – $3,30 \pm 0,20$ ($p < 0,001$). У 4 (7,02 %) пациенток группы II не было получено ни одного зрелого ооцита, что было значимо больше, чем в группе I ($p < 0,05$).

Перенос эмбрионов на 4–5-е сутки культивирования проводился в группе I в 2 раза чаще, чем в группе II ($p < 0,001$) (табл. 4). Это можно объяснить, во-первых, достоверно меньшим числом эмбрионов, полученных в группе II ($3,30 \pm 0,20$), по сравнению с группой I ($4,27 \pm 0,19$, $p < 0,001$). Во-вторых, разницу дней переносов можно объяснить тем, что в группе I было получено достоверно больше эмбрионов хорошего качества.

Поэтому, с целью минимизации потерь эмбрионов, поскольку не было уверенности и гарантий их дальнейшего развития, на 3-и сутки в группе II у 21 (36,84 %) женщины был осуществлен перенос восьмибластных эмбрионов, у 13 (22,81 %) – перенос эмбрионов с фрагментацией до 25 %, что достоверно

больше аналогичных показателей в группе I ($p < 0,001$).

В полость матки переносили все качественные эмбрионы, и не было необходимости в их криоконсервации.

Перенос эмбрионов на 5-е сутки культивирования производился достоверно чаще в группе I, чем в группе II – 43 (72,88 %) против 19 (32,20 %) женщин соответственно ($p < 0,001$). Это обусловлено достоверно большим количеством полученных ооцитов, эмбрионов, в частности, бластоцист на момент переноса – у 33 (55,93 %) женщин группы I, что в 2,9 раза больше, чем в группе II – 11 (19,30 %) женщин ($p < 0,001$). Количество полученных морул в день переноса эмбрионов достоверно не отличалось в двух группах ($p > 0,05$).

Оценка частоты наступления беременности в стимулированном цикле показала, что беременность наступила у 30 (25,86 %) пациенток (табл. 5).

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

Таблица 5. Частота наступления беременности (n, %)

Показатель	Группа I, n = 59		Группа II, n = 57	
	абс.	%	абс.	%
Наступление беременности	20	33,90*	10	17,54
Замершая беременность	1	1,69	3	5,26
Срочные роды одним живым плодом	15	25,42*	5	8,77
Преждевременные роды одним живым плодом	4	6,78	2	3,51

Примечание – * – достоверность различий между сравниваемыми группами установлена, $p < 0,05$

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

недель диагностирована у 3 (5,26 %) женщин группы II и у 1 (1,69 %) пациентки группы I ($p > 0,05$).

В подавляющем большинстве случаев наступившая беременность у женщин позднего репродуктивного возраста

группы I, принимавших препараты СТГ, цинка и гидролизата плаценты, завершилась срочными родами живым плодом (15 (25,42 %)), тогда как у женщин группы II – в 2,9 раза реже (5 (8,77 %), $p < 0,05$).

Также имели место преждевременные роды живым плодом с 32-й по 36-ю неделю беременности: в группе I у 4 (6,78 %) женщин, в группе II – у 2 (3,51 %) ($p > 0,05$).

Выводы

Проведенное исследование показало целесообразность и эффективность применения персонифицированного подхода в лечении бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и неудачным исходом предыдущих программ ЭКО и ПЭ, который способствует достоверному улучшению показателей раннего эмбриогенеза, повышению частоты наступления беременности в 1,9 раза и деторождения в 2,6 раза.

Список литературы

1. Аль Мукайед, С. Динамика женского бесплодия за период 2015-2019 гг. / С. Аль Мукайед, О. Иценко // *Norwegian journal of Development of the International Science*. – 2020. – № 51–2. – С. 24–25.
2. ВИТАНТА: инновационные препараты эстетической медицины. – Режим доступа : <https://vitanta.net/>.
3. МЭЛСМОН: исследования. – Режим доступа : <https://melsmon.ru/fordocor/>.
4. Назаренко, Т. А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы / Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишинева. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 211 с. : ил.
5. Назаренко, Т. А. Стимуляция функции яичников / Т. А. Назаренко. 6-е изд., доп. и перераб. – Москва : МЕДпресс-информ, 2017. – 304 с.
6. Национальный регистр ВРТ. – Режим доступа : http://www.rahr.ru/registr_otchet.php.
7. Опыт использования гидролизата плаценты человека в лечении недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла / М. Р. Оразов [и др.] // *Московский хирургический журнал*. – 2016. – № 6 (52). – С. 29–36.
8. Опыт применения аллогенного пептидного препарата Мэлсмон при подготовке к программам вспомогательной репродукции / Е. С. Силантьева [и др.] // *Женская консультация*. – 2016. – № 4. – С. 12.
9. Регистр ВРТ. Отчет за 2019 год / Российская Ассоциация Репродукции Человека. – Режим доступа : https://rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2019.pdf.
10. Шестакова, О. В. Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани : 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шестакова О. В. ; ФГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России». – Волгоград, 2018. – 28 с. : ил.
11. Environment, lifestyle, and female infertility / R. Bala [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 617–638.
12. Gardner, D. K. In vitro culture of human blastocyst / D. K. Gardner, W. B. Schoolcraft // *Towards reproductive certainty: infertility and genetics beyond*. – Carnforth : Parthenon Press, 1999. – P. 377–388.
13. Growth hormone cotreatment for poor responders undergoing in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis / M. Cozzolino [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2020. – Vol. 114, № 1. – P. 97–109.
14. Growth hormone for poor responders in in vitro fertilization (IVF) / A. Leader [et al.] – Режим доступа : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01204840>.
15. Mastellari, E. Genetic conditions impairing female fertility / E. Mastellari, A. La Marca // *Panminerva medica*. – 2020. – Vol. 62, № 4. – P. 260–267.
16. Oocyte aging: the role of cellular and environmental factors and impact on female fertility / T. A. Ahmed [et al.] // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2020. – Vol. 1247. – P. 109–123.
17. World Health Organization WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen : Fifth edition. – World Health Organization, 2021. – 276 p.

Myagkikh I. I.

STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION
«M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY»

**PERSONALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF INFERTILITY
IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE WITH REDUCED OVARIAN
RESERVE AND UNSUCCESSFUL OUTCOME OF PREVIOUS
IVF AND ET PROGRAMS IN THE ANAMNESIS**

SUMMARY. Objective: to study the impact of a personalized approach to the treatment of infertility on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer programs (IVF and ET) in women of late reproductive age with reduced ovarian reserve and unsuccessful outcome of previous IVF and ET programs in the anamnesis, by prescribing additional therapy to a short ovulation stimulation protocol.

Materials and methods. A prospective analysis of the results of infertility treatment by IVF and ET was carried out in 116 patients of late reproductive age (37–42 years) who had 1–3 negative IVF and ET attempts in the anamnesis. Criteria for inclusion in the study: infertility duration of 6 years or more; decrease in ovarian reserve (AMH < 1.2 ng/ml, FSH > 10 IU/l, CAF < 7); somatotrophic hormone (STH) level less than 1.71 ng/ml; lower reduction of zinc in the blood; voluntary informed consent of the patient. Exclusion criteria from the study: male infertility factor; uterine infertility factor; IVF with donor oocytes; premature ovarian insufficiency; severe somatic pathology in which IVF is contraindicated; pregnancy and lactation; refusal to participate in the study. After selecting the participants of the planned clinical trial at the stage of preparation for the IVF and ET program, all patients were stratified into two groups by random sampling: group I – 59 patients who received the basic IVF program under the short protocol and additional therapy; group II – 57 patients underwent the basic IVF program under the short protocol.

Results. The use of additional therapy (STH preparations, placenta hydrolysate and zinc) had a significant effect on reducing the starting and total doses of gonadotropins to stimulate superovulation (by 9.03 % and 4.37 %, respectively, $p < 0.01$), obtaining more preovulatory follicles (by 17.34 %, $p < 0.01$), oocytes (by 22.71 %, $p < 0.05$) and blastocysts (by 3 times, $p < 0.001$). Contributed to the transfer of embryos mainly for 4–5 days (2 times, $p < 0.001$). The inclusion of additional therapy in the short protocol of the IVF program allowed doubling the frequency of pregnancy and 2.6 times – urgent delivery ($p < 0.05$).

Conclusions. The study showed the feasibility and effectiveness of a personalized approach to the treatment of infertility in patients of late reproductive age with reduced ovarian reserve and unsuccessful outcome of previous IVF and ET programs, which contributes to a significant improvement in early embryogenesis, an increase in the incidence of pregnancy by 1.9 times and childbirth in 2.6 times.

Keywords: infertility, late reproductive age, decreased ovarian reserve, in vitro fertilization and embryo transfer, somatotrophic hormone, placenta hydrolysate, zinc.