Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШЕСТАКОВА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА

БЕСПЛОДИЕ В СУПРУЖЕСКИХ ПАРАХ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ф.К. Тетелютина

Ижевск, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений 4
Введение 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13
1.1 Современный взгляд на течение индуцированной беременности в супружеской паре 13
1.1.1 Бесплодие в супружеской паре. Пути решения 13
1.1.2 Психоэмоциональное состояние супружеской пары при бесплодии с НДСТ 19
1.2 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и ее роль при бесплодии 23
1.3 Роль макро- и микроэлементов для индуцированной беременности у женщин с НДСТ 31
1.3.1 Значение магния и цинка в синтезе соединительной ткани 31
1.3.2 Влияние магния и цинка на развитие эмбрионов у женщин 36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 40
2.1 Методы исследования 46
2.2 Клиническая характеристика обследуемых супружеских пар 63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 72
3.1 Состояние соматического и репродуктивного здоровья обследуемых супружеских пар 72
3.2 Особенности психоэмоционального состояния и качества жизни в бесплодном браке при НДСТ 85
ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИРОВАНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ 90

ГЛАВА 5. ЗАВИСИМОСТЬ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНОВ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИНКА И МАГНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ 97
ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИКЛОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ 112
6.1 Распределение оценки шансов соматической и репродуктивной патологии 112
6.2 Прогнозирование наступления беременности в программе ЭКО при селективном переносе эмбрионов с применением дискриминантного анализа 117
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 125
ВЫВОДЫ 137
Практические рекомендации 139
Список литературы 140

Список сокращений

Ант-ГнРГ - антагонист гонадотропин рилизинг гормона

АМГ - антимюллеровый гормон

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

E_2 - эстрадиол

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ТВП - трансвагинальная пункция яичников

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ХГ - хорионический гонадотропин

ЧМГ -человеческий менопаузальный гонадотропин

ЭКО и ПЭ - экстракорпоральное оплодотворение ооцитов и перенос эмбрионов в полость матки

СТ - соединительная ткань

НДСТ - недифференцированная дисплазия соединительной ткани

СК - сыворотка крови

ФЖ - фолликулярная жидкость

Mg^{2+}СК - концентрация ионов магния в сыворотке крови

Zn^{2+}СК - концентрация ионов цинка в сыворотке крови

Mg^{2+}ФЖ - концентрация ионов магния в фолликулярной жидкости

Zn^{2+}ФЖ - концентрация ионов цинка в фолликулярной жидкости

КЛДФ - каноническая линейная дискриминантная функция

РАРЧ - Российская ассоциация репродукции человека

ВКМ - внутриклеточная масса

КОС - контролируемая стимуляция овуляции

ПМК - пролапс митрального клапана

ДЖВП - дискинезия желчевыводящих путей

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Бесплодие ведет к нарушению физической, социальной и психологической адаптации человека, нарушениям качества жизни в социуме [5, 7, 38, 81]. Частота которого в европейских странах в среднем составляет 15 %, в России колеблется от 8 до 17,8 % и не имеет тенденции к снижению [38, 39, 43, 53, 99, 129]. Наиболее частыми факторами развития патологии у женщин являются: трубно — перитонеальный, эндокринный и эндометриоз. В тоже время в 52% наблюдений имеет место их сочетание [6, 53, 54, 59, 94, 129]. Диагностика и лечение бесплодия в супружеской паре является сложным и продолжительным процессом, который требует высоких знаний от врача и психологической подготовки от супругов [5, 7, 128]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению причин, приводящих к отсутствию беременности, к которым относятся как врожденные, так и приобретенные у женщин и мужчин. Состояние здоровья при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), оказывающее влияние на репродукцию в супружеской паре, практически не изучено.

Следует указать высокую распространенность соединительнотканной дисплазии в популяции, частота которого достигает от 26 до 68,8%, отдельные ее проявления встречаются до 80% [1, 8, 15, 21, 64, 136, 141]. НДСТ формирует хронические, длительно протекающие, рецидивирующие воспалительные процессы, особое влияние соединительнотканная дисплазия оказывает на органы системы репродукции. По данным литературы, нарушения метаболизма соединительной ткани на репродукцию ограничены и противоречивы [6, 8, 48, 91, 100, 132].

Пациенты с соединительнотканной патологией относятся к группе высокого психоэмоционального риска с заниженной самооценкой, к тому же

длительное лечение бесплодия в супружеской паре, является причиной, приводящей к изменению соматического и психоэмоционального здоровья, что снижает эффективность лечения бесплодия [5, 17, 59, 81]. Для правильного формирования и сохранения структуры биополимеров коллагена на всех уровнях необходимы ионы магния, цинка, так как они являются кофакторами биохимических реакций внутри- и внеклеточного созревания молекул коллагена и эластана [18, 35, 74, 101, 128].

Состав фолликулярной жидкости оказывает влияние на развитие и созревание яйцеклеток в растущем фолликуле, который зависит от адсорбции из крови или секреции клетками гранулёзы гормонов и факторов роста. Избыток или недостаток биологически активных веществ в фолликулярной жидкости оказывает негативное влияние на развитие ооцита [13, 142, 149].

В связи с чем, усовершенствование диагностики, алгоритмов обследования, протоколов стимуляции овуляции, эмбриологической работы, высокотехнологическая помощь при бесплодии не всегда позволяет преодолеть формы женского, мужского и смешанного бесплодия. Поэтому частота наступления беременности в программе ЭКО и ПЭ в расчете на одну попытку лечения колеблется от 25 до 38% [38, 53, 54].

Учитывая, что ионы магния и цинка выполняют важную роль в выработке ДНК, стабилизации структуры РНК и делении, оказывая влияние на процесс развития эмбриона, нарушение метаболизма соединительной ткани при НДСТ, предопределяя соматическое и репродуктивное здоровье женщины. Научно-обоснованная коррекция метаболизма соединительной ткани в бесплодном браке позволит повысить эффективность в циклах ЭКО.

Степень разработанности темы исследования. В доступной нам литературе, мы не встретили данные о влиянии соединительнотканной дисплазии в супружеской паре на эффективность в циклах экстракорпорального оплодотворения. Для правильного формирования

коллагена на всех уровнях необходимы ионы магния и цинка. Важную роль выполняют ионы магния и цинка в развитии ооцита, процессе деления и развития эмбриона.

Лечение бесплодия в супружеской паре методом экстракорпорального оплодотворения на основе научно-обоснованной системы оказании медицинской помощи и систематизации критериев, способствующих прогнозированию эффективных путей достижения беременности у пациентов с недифференцированной соединительнотканной дисплазией позволяет повысить частоту наступления клинической беременности и сократить материальные затраты.

Цель исследования: повысить частоту наступления беременности в супружеских парах с бесплодием при недифференцированной дисплазии соединительной ткани в программе экстракорпорального оплодотворения с учетом концентрации ионов магния и цинка в фолликулярной жидкости.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности состояния соматического, психоэмоционального, репродуктивного здоровья женщин и мужчин с соединительнотканной дисплазией в прегравидарном периоде.
2. Изучить частоту и структуру фенотипических признаков недифференцированной дисплазией соединительной ткани у мужчин и женщин с бесплодием.
3. Выявить изменения концентрации магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у обследуемых женщин.
4. Определить влияние концентрации цинка и магния в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в условиях усовершенствованной прегравидарной подготовки на качество ооцитов и ранний эмбриогенез.
5. На основании научно обоснованных данных (патент № 2648839 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, «Способ прогнозирования

наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения»), усовершенствовать прегравидарную подготовку и создать прогностические критерии эффективности циклов экстракорпорального оплодотворения в супружеских парах с бесплодием при недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Научная новизна. Установлено, что бесплодие на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани в супружеской паре сопровождается высокой частотой соматической патологии (дорсопатии, болезни вен, миопия); психоэмоциональных изменений (высокий уровень тревоги, снижение качества жизни, состояния здоровья, ролевого функционирования и жизненной активности) и репродуктивных нарушений у женщин (первичное бесплодие, самопроизвольный выкидыш, воспалительные заболевания органов малого таза).

Впервые выявлено снижение уровня магния и цинка в фолликулярной жидкости и концентрации цинка в плазме крови, зависящей от степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Применение препаратов магния и цинка в прегравидарном периоде способствует росту числа зрелых ооцитов, эмбрионов, их раннему дроблению, частоты наступления клинической беременности.

Впервые с применением канонической линейной дискриминантной функции разработано прогнозирование благоприятного наступления беременности при бесплодии методом экстракорпорального оплодотворения в супружеской паре с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Доказаны относительные риски соматической, психоэмоциональной патологии у женщин и мужчин, созданы прогностические критерии эффективности циклов экстракорпорального оплодотворения, включающие наличие у пациенток концентрации магния в сыворотке крови – 0,84 ммоль/л,

в фолликулярной жидкости – 0,97 ммоль/л и цинка в сыворотке крови 12,9 мкмоль/л и фолликулярной жидкости – 11,8 мкмоль/л.

Теоретическая и практическая значимость работы. В супружеской паре с бесплодием на фоне соединительнотканной дисплазии повышается частота относительных рисков соматической, психоэмоциональной патологии у женщин и мужчин. Определены и предложены наиболее важные факторы, позволяющие делать прогноз по наступлению беременности в программе экстракорпорального оплодотворения, давать рекомендации по лечению женского бесплодия с учетом концентрации ионов магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в прегравидарном периоде.

Положения, выносимые на защиту:

1. У супругов с бесплодием на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани установлена высокая частота соматической патологии, психоэмоциональных изменений и репродуктивных нарушений ($p<0,05$). Наиболее выражены по частоте и тяжести висцеральные (мягкие уши, астеническое телосложение, миопия, гипермобильность суставов), локомоторные (сколиоз, плоскостопие) и кожные (растяжимость кожи, грыжи в детстве) фенотипические признаки соединительнотканной дисплазии.
2. При бесплодии снижение концентрации магния в фолликулярной жидкости (0,82±0,06) ($p<0,05$) и концентрации цинка в сыворотке крови (9,6±0,2), фолликулярной жидкости (7,2±0,2) ($p<0,001$) находятся в прямой корреляционной зависимости от степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Применение препаратов магния и цинка в прегравидарном периоде ведет к увеличению концентрации магния в фолликулярной жидкости до 0,97±0,05 ммоль/л ($p<0,001$) и цинка в сыворотке крови до 12,9±0,8 мкмол/л и фолликулярной жидкости до 11,8±0,2 мкмоль/л ($p<0,001$), что способствует росту числа зрелых ооцитов, раннему

дроблению, развитию высококачественных эмбрионов и наступлению в два раза чаще клинической беременности при оптимальной концентрации магния 0,96±0,03 ммоль/л и цинка 11,8±0,2 мкмоль/л в фолликулярной жидкости в овуляторную фазу цикла.

3. У женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани возникновение бесплодия по оценке шансов наиболее вероятно при наличии висцеральных (мягкие уши, миопия), локомоторных (сколиоз), кожных (повышенная растяжимость кожи) фенотипических признаков заболевания, соматических (дорсопатии, болезни глаз, артериальная гипотония) и гинекологических заболеваний (хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит, эндометриоз). У мужчин при наличии висцеральных (астеническое телосложение), локомоторных (плоскостопие), кожных (грыжи в детстве) фенотипических признаков, соматических заболеваний (дорсопатии, заболевания системы пищеварения, болезни глаз). Прогнозирование благоприятного наступления беременности при бесплодии методом экстракорпорального оплодотворения с применением канонической линейной дискриминантной функции у пациенток возможно при значении ее ≥ 140,94 и влиянии переменной магния и цинка в фолликулярной жидкости.

Степень достоверности. После сбора, проверки, группировки полученных данных, были применены статистические методы: сравнительный анализ средних тенденций с помощью Т-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей; ранговый корреляционный анализ Спирмена; расчет отношения шансов (ОШ) с расчетом доверительных интервалов с использованием программы Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health Version 3.03; результаты программы ЭКО и ПЭ были проанализированы с применением канонической дискриминантной линейной функцией, позволяющей прогнозировать наступление беременности для

каждой супружеской пары. Полученные материалы обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel XP, Statistica 6.0.

Апробация работы. Результаты исследований и этапные результаты исследования представлены и обсуждались на врачебной конференции Городской клинической больницы № 9, XXV Юбилейной международной конференции Российской ассоциации Репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (Сочи, 2015); VIII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2015); XXVI международной конференции Российской ассоциации Репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (Москва, 2016); межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины - здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2016, 2017, 2018); научно-практической конференции «Современный взгляд на репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Ижевск, 2017); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Здоровье семьи – будущее России» (Ижевск, 2017); IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии, клинической биохимии и лабораторной диагностики, врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи (протокол №9 от 31.05.2018).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в работу и используются в практической деятельности врачей ООО «Центр репродуктивного здоровья». Материалы исследования использованы в учебно-методическом процессе кафедр акушерства и гинекологии

Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 4 в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Минобразования и науки Российской Федерации, получен патент на изобретение № 2648839 Российской Федерации, МПК G01N 33/50, «Способ прогнозирования наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения».

Личный вклад автора. В процессе обследования и лечения все супружеские пары наблюдались автором. Автор лично проводил отбор пациентов, обследование и лечение методом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. Автором лично проведено проспективное наблюдение за супружескими парами, а также разработка дизайна исследования, статистическая обработка, анализ результатов исследования, сделаны обобщения, научно-обоснованы выводы, разработаны практические рекомендации, опубликованы полученные результаты.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 157 листах машинописного текста; содержит введение, обзор литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Список литературы представлен 149 авторами (87 отечественных и 62 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 42 таблицами, 10 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. 1 Современный взгляд на течение индуцированной беременности в супружеской паре

1.1.1 Бесплодие в супружеской паре. Пути решения

В «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» выделено, что только на основании систематизации теории и практики в области репродуктивного здоровья населения страны должна базироваться демографическая политика [36].

Анализ ситуации в России показал, что наибольшее количество женщин и мужчин, страдающих бесплодием зарегистрированы в Приволжском федеральном округе, Удмуртская Республика входит в состав этого округа.

Анализируя данные Росстата Российской Федерации, выявлено увеличение рождаемости с 8,3 (1999 год) до 12,9 на 1000 населения в 2016 году. В 2013 году уровень рождаемости в Российской Федерации впервые превысил уровень смертности. В 2015 году рождаемость составила 13,3 на 1000 населения и естественный прирост населения в РФ составил более 20 тысяч человек. В 2016 году в РФ отмечается естественная убыль населения на 2286 человек, в Приволжском федеральном округе – естественная убыль более 22000 человек [22].

По данным Удмуртстата за 2016 год, выявлено увеличение рождаемости в Удмуртской республике с 9,9 (1999 год) до 14, 4 на 1000 населения (2015 год), что выше показателей РФ за отчетный период. Естественный прирост населения в Удмуртской Республике зарегистрирован с 2009 года и увеличился с 0,6 до 1,7 на 1000 населения к 2015 году. В Удмуртии за 2016 год родились 20995 детей, из них 0,3% в циклах ВРТ,

естественный прирост составил 1822 человека. Следует указать, что в 2016 году рождаемость в Удмуртской Республике сократилась на 5%, в сравнении с 2015 годом. По уровню рождаемости Удмуртская республика заняла IV место в Приволжском федеральном округе, уступив Татарстану, Пермскому краю и Марий Эл.

Важной задачей государства в области демографической и социальной политики является сохранение здоровья женщин и мужчин репродуктивного возраста, что связано с ростом репродуктивных нарушений в современном обществе, обусловленных снижением естественной фертильности [36, 39, 59, 108].

По данным литературы, отсутствие зачатия в супружеской паре детородного возраста колеблется в широких переделах и не прогнозируется снижение во всем мире, а также и в РФ, составляя 8 - 18 %. Ежегодно в мире регистрируется 2–2,5 млн. новых случаев мужского и женского бесплодия [38, 43, 54].

Отсутствие детей в семьях имеет как в России, так и во всем мире одно из важных социальных и медицинских значений, оказывая влияние на психоэмоциональное состояние супружеской пары [5].

Изменилось соотношение экономических и нравственно-духовных ценностей молодых людей в потребительском обществе, что отражается и на демографическом поведении населения в репродуктивном возрасте [36, 39]. Выявлена закономерность, которая заключается в том, что современная женщина откладывает создание семьи и рождение ребенка на более поздний репродуктивный возраст, при котором отмечается снижение овариального резерва [44, 54, 66, 105, 112, 116].

Количество пациентов репродуктивного возраста с бесплодием по РФ отражено в таблице 1.

Таблица 1. Количество зарегистрированных пациентов репродуктивного возраста с бесплодием по федеральным округам РФ (Статистический сборник Росстат «Женщины и мужчины России 2016»)

Федеральный округ	Число женщин	Число мужчин
Центральный ФО	42355	7154
Северо-Западный ФО	17571	2624
Южный ФО	15723	1716
Северно-кавказский ФО	45912	11263
Приволжский ФО	53804	9239
Уральский ФО	27336	5247
Сибирский ФО	31833	4010
Дальневосточный ФО	7640	1069

Нередко женщины и мужчины репродуктивного возраста не подозревают о своем заболевании репродуктивной системы, однако проблема проявляется при желании семейной пары зачать ребенка [3, 6, 7, 139, 142]. Следует отметить, что существует несколько причин, оказывающих влияние на проблему зачатия в семейной паре, поэтому выявление и лечение причин, приводящих к бесплодию, является непростым и длительным процессом, который требует терпение от супругов и профессиональной компетентности доктора [3, 9, 144]. Бесплодие в супружеской паре обусловлено состоянием репродуктивного и соматического здоровья супругов. В то время как, репродуктивное здоровье во многом зависит от ряда социальных факторов, таких как курение и образ жизни партнеров [16, 140]. Следует отметить, что за последние годы увеличилась доля хронических заболеваний с рецидивирующим течением, увеличилась заболеваемость болезней системы кровообращения, нервной

системы, мочеполовых органов, инфекционных болезней. Отмечен рост частоты психических заболеваний, алкоголизма, наркомании [71, 137].

Исследования в области репродукции человека привели к тому, что 30 лет назад была открыта новая эпоха в лечении бесплодия – вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), изучающие физиологию и патологию репродуктивной функции человека и позволяющие решать проблемы наступления беременности в супружеской паре, независимо от формы бесплодия [4, 8, 39, 65, 93, 99].

Однако, несмотря на значительные успехи и внедрение в клиническую практику новых диагностических и лечебных репродуктивных технологий, она далека от разрешения, так как на сегодняшний день частота наступления беременности в программах ЭКО и ПЭ, как наиболее эффективный метод лечения, зависит от причины бесплодия и колеблется от 30% до 40% и соответствует 10-15% родам на один стимулированный цикл. Эффективность метода довольно высокая: частота наступления беременности в расчете на один цикл лечения колеблется около 25-38% [38, 39, 43, 44]. Обращает на себя внимание тот факт, что по данным регистра ВРТ Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ) за 2015 год число проводимых в год циклов ЭКО за период с 1995 по 2015 год увеличилось в 26 раз, за указанный период проведено 747 396 циклов ВРТ. В 2015 году по данным Министерства здравоохранения в России произошли 1 748,8 тыс. родов (в 2014 году – 1 758,1 тыс.). Доля родов после ВРТ составила 1,3% (2014 – 1,03%). В 2015 году в России родилось 1 940 579 детей, из них как минимум 30039 (1,5%) в циклах ВРТ (в 2014 – 1,27%). В 2016 году рождаемость снизилась на 51 тысячу за год и стала самой низкой за последние пять лет. Таким образом, отмечается увеличение доли детей, рожденных в результате применения ВРТ, от общего числа новорожденных. В РФ увеличивается рост

центров ВРТ, что связано с потребностью в специализированной медицинской помощи по лечению бесплодия.

Следует отметить, что лечение с использованием высоких технологий дало возможность реализовать функцию деторождения в супружеской паре, обреченных на бездетность, при таких формах бесплодия, как: трубно-перитонеальная, связанная с отсутствием или полной непроходимостью маточных труб, а также с отсутствием или истощением яичников, патологией тела матки, а также с проблемами, связанные сперматогенезом [6, 24, 54, 62, 65]. Одним из важным этапом программы ЭКО и ПЭ является контролируемая стимуляция овуляции (КСО). Этот этап можно считать наиболее ответственным, так как его целью является стимуляция роста одновременно нескольких фолликулов для получения ооцитов. Авторы выделяют основные принципы стимуляции, к которым относится подавление функции яичников вследствие блокирования гонадотропной функции гипофиза с помощью агонистов или антагонистов гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ) и стимуляция яичников экзогенными гонадотропинами под контролем ультразвукового исследования [13, 138, 143, 146]. Для улучшения ответа яичников применяются разные схемы КСО, которые классифицируют на ультрадлинные, длинные, короткие и ультракороткие. Ультрадлинные и длинные протоколы КСО рекомендуется пациенткам, страдающим наружно-генитальным эндометриозом [2, 4]. Показаниями для короткого и ультракороткого протокола являются мультифолликулярные и поликистозные яичники, симптом истощенных, а также симптом резистентных яичников. Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А. (2015) в своем исследовании доказали, что частота наступления беременности не имеет связи от выбранной схемы стимуляции овуляции яичников и применения эмбриологических пособий, успех лечения бесплодия зависит от состояния овариального резерва пациентки [44, 54]. К вспомогательным

репродуктивным технологиям (ВРТ) должны быть отнесены кроме методов ЭКО и внутриматочная инсеминация, а также зачатие естественным путём, в том случае, если индуцируется функция яичников, так как все эти методы направлены на достижение беременности в конкретном цикле лечения, а не на излечение пациентки. Позитивным результатом этих взаимодействий можно считать клиническую беременность, подтвержденную ультразвуковым исследованием с визуализацией плодного яйца, желточного мешка, эмбриона и его сердцебиения. Сложнее расценить отрицательный результат программы ЭКО и ПЭ и выделить факторы, которые привели к неудачной попытке [59, 65, 66, 99, 111].

Не следует упускать из вида мужские проблемы в развитии индуцированной беременности. У каждой второй женщины с привычным невынашиванием, супруг имеет нарушения сперматогенеза: олигоспермия, полиспермия, тератоспермия, лейкоцитоспермия. Клинически диагностируется хронический простатит, уретрит в результате перенесенных в анамнезе инфекций, передающихся половым путем. Следует отметить социальные проблемы, связанные с отношением к собственному здоровью такие как, малоподвижный образ жизни, курение, употребление фаст-фудов, начало половой жизни с подросткового возраста и несколько половых партнеров. Все это способствует снижению фертильности спермы [16, 50, 99, 111, 129]. Следовательно, невынашивание беременности нужно рассматривать как общую проблему супругов и привлекать к диагностике и лечению данной патологии врачей-андрологов.

По данным РАРЧ 2015 года, вспомогательные медицинские технологии позволяют получить методом ЭКО и ПЭ развивающуюся маточную беременность в 32,7% случаев. Однако доказано, Назаренко Т. А., Мишиевой Н.Г., что первый триместр развития индуцированной беременности оказался наиболее неблагоприятным с сравнением со спонтанной наступившей

беременностью [53]. Авторы указывают, что в первом триместре индуцированной беременности возможна неразвивающиеся беременность в 29% случаях, угрожающий самопроизвольный выкидыш – 61%; при индуцированной беременности выявлены нарушения гемостаза в виде гиперкоагуляции в 41% случаях, а у пациенток со спонтанно наступившей беременностью только в 5%.

1.1.2 Психоэмоциональное состояние супружеской пары при бесплодии с НДСТ

В большинстве стран Европы, по данным статистики, каждый пятый брак бесплодный, и это серьезно ухудшает социально-демографическую ситуацию и ведет к снижению качества жизни женщин и мужчин. Наиболее тяжело переживают бесплодие – женщины, что может приводить к развитию у них невротических и личностных расстройств. Воздействие хронического стресса приводит к высокому уровню тревоги и коррелирует с низкой вероятностью наступления беременности, а наличие острого фактора стресса провоцирует нарушения в репродуктивной системе [3, 7, 73].

Авторы отмечают важность данной проблемы, которая заключается в одновременном сочетании патологии репродуктивной системы, психологического состояния, социального функционирования личности [5, 8, 9, 16, 17, 24, 33, 70, 73, 75, 137]. Установлено, что психологический фактор влияет на репродуктивную функцию женщины. Высокий начальный уровень тревоги приводит к низкой вероятностью наступлению беременности, а наличие острого фактора стресса провоцирует нарушения в репродуктивной системе [5, 7, 9, 17]. В работах Zhou H. (2010), Petersen B. (2006) указано, что сильный стресс способен влиять на уровень эстрогенов и прогестерона у женщины, что приводит к нерегулярной овуляции [137, 145]. Следует

отметить, что дефицит эстрогенов приводит к снижению работоспособности, повышенной утомляемости, раздражительности, плаксивости, нарушениям сна, а также может вызывать депрессивный фон настроения и тревожность [17, 33, 37, 137, 143, 145].

При бесплодии в супружеской паре более активно проявляются отрицательные эмоциональные реакции в виде тревоги, волнения, возможности неудачи в сексуальной и репродуктивной системах. Все эти состояния напряженного психологического, психического и эмоционального состояния приводят к ухудшению межличностной коммуникации в семье, а также дисгармонизации семейных отношений, отсюда нарушение личностной адаптации [3, 5, 7, 37, 71, 81]. Состояние тревоги у женщин с бесплодием появляется уже на этапе обязательного обследования и особенно усиливается перед предстоящей манипуляцией. В литературе указано, что при тревожно-депрессивном состоянии зарегистрированы вегетативные реакции: сердцебиение, тремор рук, потливость. Психоэмоциональное напряжение и состояние стресса проявляется, либо усиливается при полном отсутствии информации о ходе лечебно-диагностического процесса, необходимого комплексного лечения [5, 17, 112, 142].

По мнению ряда авторов, бесплодные мужчины более пассивны в межличностных отношениях, менее агрессивны, склонны к сглаживанию конфликтов [9, 16, 37, 81, 145]. Супруги испытывают амбивалентные переживания в связи с рождением ребенка: радость, боль, злость, восторг и т.д., при этом объектом в бесплодной супружеской паре, ребенок ассоциируется с процессом лечения, положительный результат которого, будет личной победой, отрицательный результат – поражением [5]. Лечение, способствующее зачатию, вызывает сильное психоэмоциональное напряжение, которое особенно возрастает на отдельных этапах ВРТ: таких как изъятие ооцита, перенос эмбриона и ожидание результатов лечения, во

время которых пациенты не всегда способны справляться со своими переживаниями в течении лечения, независимо от стадии процедуры [3, 137, 145].

Ожидание результатов ЭКО и ПЭ является весьма стрессовым периодом, особенно когда нет положительного результата, пары лицом к лицу сталкиваются с негативным влиянием на психосоциальное функционирование лечения, нередко это означает конец возможности дальнейшего лечения [5, 9, 71, 112]. После неуспешного ВРТ пациенты могут чувствовать сильное перенапряжение, разочарование, также часто встречаются такие реакции, как печаль, гнев, депрессия, что влияет на качество жизни [5, 9, 65, 71, 112, 137, 142].

Невротические расстройства как личностная реакция на нарушение генеративной и сексуальной функции у одного или обоих супругов изменяют психологическое и социальное функционирование семьи, что может привести к непрочности брачных отношений [81, 112, 129, 145]. Психологические проблемы, возникающие в семьях с нарушением репродуктивной функции, становятся причиной развода приблизительно в 25 % случаев [5, 9, 81, 112, 129]. Следует отметить, что в структуре клинической симптоматики пациентов с соединительнотканной дисплазией наиболее часто лидируют психовегетативные нарушения, такие как вегетососудистая дистония. Вегетососудистая дистония формируется с раннего детства и рассматривается даже как обязательный компонент диспластического фенотипа, выявляется в подростковом и молодом возрасте, сопровождая пациентов на протяжении всей жизни, вследствие чего возникают проблемы в физической и социальной адаптации [15, 37, 112, 137, 145]. Часто обнаруживается также астенический синдром, который проявляется сниженной работоспособностью, плохой переносимостью

физических и психоэмоциональных нагрузок, а также повышенной утомляемостью.

Ряд авторов выделяют психологические особенности пациентов с НДСТ, указывая на снижение самооценки, повышенный уровень тревожности. Важно отметить, что чаще всего изменение личности носит вторичный характер у лиц с физическими дефектами в связи с формированием «комплекса неполноценности», которые объединяют в группу с повышенным психологическим риском с заниженной самооценкой своих возможностей, а также эмоциональной нестабильностью и снижением работоспособности, одновременно с повышенным уровнем тревожности, ранимости, депрессивности, что приводит к ограничению социальной адаптивности, ухудшению качества жизни особенно в подростковом периоде. [29, 31, 112, 137, 145]. Это весьма важно для подростков с НДСТ, в связи с вопросами профессиональной подготовки, профессиональной пригодности и прогноза жизни. Поэтому на сегодняшний день весьма актуальна проблема профилактики и лечения пациентов с НДСТ, имеющих астеноневротические, тревожновегетативные симптомы [40, 41, 83].

Важная роль в программе немедикаментозной реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани принадлежит психологической поддержке, так как психоэмоциональная неустойчивость, характеризующаяся чувством повышенной тревожности и склонностью к аффективным состояниям, нуждается в обязательной психологической коррекции. Психологическая коррекция совместно с лечебной физкультурой и улучшает качество жизни больных с НДСТ [37, 57].

Таким образом, пациенты с НДСТ – это группа людей с повышенным психологическим риском с заниженной субъективной оценкой собственных возможностей, к тому же длительное лечение бесплодия в супружеской паре, является причиной, приводящей к изменению соматической и

психологической сферы, а также возможно развитие пограничных психических расстройств. Сниженное количество стероидных гормонов снижает вероятность наступления и вынашивания беременности, также усугубляет психические расстройства.

1.2 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и ее роль при бесплодии

По мнению ряда авторов, бесплодие – это мультифакторное заболевание, которое проявляется расстройством овуляции, непроходимостью маточных труб, различными гинекологическими заболеваниями, а также влиянием генетических и иммунологических факторов [2, 6, 15, 24, 27, 40, 53, 54, 59, 110, 114].

В последние годы в мире и Российской Федерации особое внимание учеными уделяется проблеме соединительнотканной дисплазии, что связано с высокой распространенностью ее признаков от 26 до 80% в популяции среди женщин и мужчин репродуктивного возраста [6, 8, 10, 15, 21, 38, 43, 54, 95, 101, 103].

Термин «дисплазия» с греческого языка означает - нарушение развития органов и тканей в эмбриональном и постнатальном периодах. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — гетерогенная группа заболеваний, которые вызваны мутациями генов белков внеклеточного матрикса и принимающих участие в морфогенезе соединительной ткани, проявляясь аномалиями развития организма человека, в виде формирования немалого количества соматических заболеваний с разнообразными клиническими симптомами и без определенных диагностических критериев [1, 8, 10, 14, 21, 69, 118, 128].

Большинство авторов разделяет наследственные заболевания соединительной ткани на дифференцированные (ДДСТ) и

недифференцированные (НДСТ) [1, 14, 21, 31, 35, 75, 105, 117]. К дифференцированной ДСТ относят десять типов синдрома Элерса-Данло, синдром Марфана, гигантскую кавернозную гемангиому, несовершенный остеогенез и ряд других состояний, характеризующихся определенным типом наследования, отчетливыми клиническими проявлениями, а в некоторых случаях хорошо изученными, установленными биохимическими и генными дефектами [1, 8, 35, 87, 107, 109].

НДСТ – это генетически гетерогенная патология, появляющаяся в результате изменений в геноме белка, с формированием большого разнообразия хронических заболеваний [15, 21, 27, 30, 31, 142, 146]. Имеются работы, указывающие на высокую частоту различных проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) как в популяции до 68,8%, так и при беременности до 8% [27, 32, 33, 67, 77, 126, 129]. В связи с этим проблема НДСТ весьма актуальна.

В практической медицине для диагностики ДСТ применяются критерии Т. Милковска-Дмитровой и А. Каркашева [31, 32], которые подразделяют фенотипические признаки на главные (плоскостопие, расширение вен, готическое небо, гипермобильность суставов, патология органов зрения, деформация грудной клетки и позвоночника, увеличенная растяжимость и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы) и второстепенные (аномалии ушных раковин и зубов, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов и др.). Наличие двух главных признаков указывает на легкую степень патологии, трех главных и двух-трех второстепенных или трех-четырех главных и одного-двух второстепенных – на среднюю, пяти главных и трех второстепенных – на тяжелую. Для оценки тяжести клинических проявлений заболевания разработаны шкалы, в которых каждому фенотипическому признаку соответствует определенный балл. При

сумме баллов до 9 у больного диагностируется легкая степень тяжести, от 10 до 16 баллов – средней степень, от 17 и выше – тяжелая [32].

В работах Яковлева В.М. и Нечаевой Г.И. (2016), выделены состояния, ассоциированные с ДСТ и диспластикозависимые изменения органов и систем при НДСТ: висцеральные, кожные, локомоторные [86]. К висцеральным проявлениям относят изменения сердечно-сосудистой системы (аномально расположенные хорды, пролапсы клапанов, ангиодисплазии, недостаточность клапанного аппарата нижних конечностей), желудочно-кишечного тракта (аномалии желчного пузыря, висцероптоз, долихосигма), органов дыхания (спонтанные пневмотораксы неясной этиологии, поликистоз, трахеобронхиальные дискинезии), почек (аномалии развития, нефроптоз), глаз (миопия различной степени тяжести), колобомы, прогрессирующая патология зрения, птоз. Локомоторные нарушения включают деформацию позвоночника и грудной клетки, костно-хрящевые дисплазии.

Следует принять во внимание, что НДСТ — это аномалия тканевой структуры с уменьшенным содержанием отдельных видов коллагена, либо нарушение соотношения коллагена, что приводит к снижение механической прочности ткани и приводит к нарушению течения процессов репарации ткани, в результате патология соединительной ткани приводит к гинекологическим, акушерским и перинатальным осложнениям. Важно отметить, что соединительнотканная дисплазия может формироваться как на генном уровне, так и на уровне нарушения баланса ферментативного и белкового обмена, особенно важно нарушение гомеостаза отдельных макро– и микроэлементов [19, 58, 78, 109, 149].

Вместе с тем, висцеральные изменения связаны с многогранностью соединительнотканного дефекта при НДСТ, что приводит к серьезным клиническим последствиям. В результате нарушения строения хряща

формируются изменения в скелете, в частности с задержкой созревания эпифизарной зоны хряща, формируются удлиненные трубчатые кости. Весьма информативным признаком дисплазии соединительной ткани составляет нарушение соотношения длины 1-го и 2-го пальцев стопы с образованием сандалевидной щели [31, 48, 56].

Анализируя данные литературы по морфотипическим проявлениям НДСТ, объяснены механизмы развития конкретных клинических проявлений, которые имеют в основе абсолютно механические причины. Так, например, снижение механической прочности и эластичности соединительной ткани ведет к патологии органов, где волокнистая соединительная ткань является функционально ведущей, — к сколиозу, кифозу, нефроптозу, развитию грыж, повышенной растяжимости кожи [14, 21, 27, 32, 42, 48, 49, 55, 134, 146]. С более сложным патогенезом связано развитие мигрени, дисфункции вегетативной нервной системы, нарушений сердечного ритма [14, 21, 33].

Выделяют внешние и внутренние признаки НДСТ. Наиболее часто поражается сердечно-сосудистая система, органы дыхания, пищеварения, кроветворения, мочевая и половая системы [14, 21, 27, 42, 30, 69, 131, 134]. К внешним фенотипическим признакам относятся: астенический тип конституции, долихоцефалия, микрогения, низкое расположение и асимметрия ушей, голубые склеры, гипер-, гипотелоризм, эпикант, миопия, зубочелюстные аномалии, аркообразное небо, длинные конечности, арахнодактилия, короткие, кривые мизинцы, нарушение роста ногтей; искривление ног, плоскостопие, варикозное расширение вен; деформация грудной клетки, сколиоз, кифоз, лордоз; тонкая, легко ранимая, гиперэластичная, сухая кожа, очаги депигментации, гипертрихоз. Внутренние признаки встречаются в центральной нервной системе в виде вегетососудистой дистонии, энуреза; в нервно-психологической сфере в виде

логопатии, гипердинамического синдрома, агрессии, дефицита внимания; в системе дыхания - трахеобронхиальная дискинезия, бронхоэктазы, гипервентиляционный синдром, спонтанный пневмоторакс; в сердечно-сосудистой системе - пролапсы клапанов сердца, ложные хорды, аневризмы сосудов сердца и артерий, нарушение ритма и проводимости сердца; в системе пищеварения - висцероптоз, гастроэзофагеальный рефлюкс, аномалия развития желчного пузыря, дискинезия желчевыводящих путей, дивертикулы пищеводного отверстия и диафрагмы, синдром раздраженного кишечника; в системе мочевыделения - нефроптоз, атопия чашечно-лоханочной системы, удвоение почки, мочевыводящих путей, аномалия развития мочеточников; в системе репродукции женщин – несостоятельность мышц тазового дна, опущение матки, самопроизвольные выкидыши, поликистоз яичников; в системе крови - повышенная кровоточивость, гемоглобинопатии, тромбоцитопатии, у мужчин формируются варикоцеле, евнухоидизм [30, 42, 48, 49, 55, 69, 87, 131, 134].

Следует отметить, что только в последнее время появились работы по изучению патологии соединительной ткани при некоторых гинекологических заболеваниях, а также состояний в акушерстве. Ильина И. Ю. (2013), указывает на увеличение экстрагенитальной патологии, обусловленной многообразием дисплазии соединительной ткани [27]. Для женщин с данной патологией характерно развитие пролапса тазовых органов, бесплодие, патология беременности [31, 48, 86, 101, 103]. В своей работе Айрапетов Д.Ю. (2008) выявил различия в развитии трубно-перитонеального бесплодия в зависимости от наличия ДСТ, либо ее отсутствия [6]. В его работе указано, что число женщин с бесплодием в группе с НДСТ связано с более длительным течением воспалительного процесса и даже без клинического эффекта после антибактериальной и противовоспалительной терапии. Автор указывает на значительное число пациенток, которым диагностировано

трубно-перитонеальное бесплодие на фоне соединительнотканной дисплазии - 58,3%, что достоверно больше, чем среди женщин без признаков НДСТ, где бесплодными оказались 24,7%.

У женщин с НДСТ значительно чаще наблюдалось осложненное течение беременности и родов (87,5% против 53,3% у соматически здоровых), что встречалось в виде гестоза, преждевременных родов, родового травматизма, а также диагностирована плацентарная недостаточность [31, 33, 67, 74, 77, 80, 134, 147]. В работе Кесовой М.И. (2012) доказано влияние соединительнотканной дисплазии на формирование неполноценного рубца матки в результате изменений репаративных процессов в миометрии, за счет увеличения доли фиброзной ткани и признаков дезорганизации соединительной ткани [33].

Нейроэндокринные нарушения проявляются гипоэстрогенией, нарушением менструального цикла, формированием предменструального синдрома, а также овариальными дисфункциями [14, 15, 16, 28, 75, 79, 101, 106]. По данным литературы, под контролем эстрогенов на клеточном уровне происходит экспрессия значительного числа генов, а также продукция транзиторных изменений транспорта ионов фосфорилирования белков. Эстроген-рецепторы есть во всех органах мишени, включая тело матки, для вынашивания беременности, совместно с эпителием сосудов и некоторые виды клеток соединительной ткани. Следует отметить, эстрогены оказывают влияние на межклеточное вещество стромы эндометрия, увеличивая содержание воды с одновременным уменьшением плотности коллагеновых волокон, изменяя структуру коллагена (Pastore G., 1992). Таким образом, происходит изменение количества и функциональной активности клеток соединительной ткани, и лейкоцитов в строме эндометрия. Важно указать, что молекулярное строение соединительнотканной дисплазии характеризуется нарушением баланса между процессами синтеза и

деградации соединительной ткани, который регулируется в том числе и эстрогеновыми рецепторами, и гиперактивностью матриксных металлопротеиназ – внеклеточные цинк-зависимые эндопептидазы, разрушающие все типы белков внеклеточного матрикса, приводящие к цитокиновой регуляции воспалительного ответа и неоангиогенеза [14, 18, 31, 29, 41, 45, 58, 73, 138, 147]. Одним из основных факторов риска формирования нарушений менструального цикла по типу олиго-, опсоменореи, маточных кровотечений, вторичной аменореей у девочек-подростков является наличие соединительнотканной дисплазии на фоне гипоэстрогенного состояния [15, 19, 27, 29, 72, 73]. В своем исследовании Кудинова Е.Г. (2015) указывает, что с возрастом женщины увеличивается количество симптомов дисплазии [41]. Возможно нарушение менструального цикла, в следствие гипоэстрогении, ухудшает течение НДСТ, соответственно нельзя исключить влияние на имплантацию эмбриона, а также на ранние репродуктивные потери [27, 137]. Ящук А.Г и соавт. (2015) выявили угнетение фибринолитической активности при данной патологии может способствовать формированию неполноценной инвазии с самых ранних сроков беременности и тем самым способствовать развитию и прогрессированию угрозы прерывания беременности в ранние сроки [87].

В литературе обсуждаются вопросы проявления НДСТ в органах репродуктивной системы как женщин, так и мужчин. В бездетной супружеской паре мужское бесплодие является причиной половины браков. Следует отметить, что диагностика и лечение женского бесплодия в большинстве случаев эффективна, то процент излечения мужского бесплодия, по мнению ряда авторов, остается невысоким. Видимо, это связано полиэтиологичностью особенностей изменений в мужской репродуктивной системе, включая врожденные и приобретенные изменения. Соединительнотканная дисплазия является одной из причин формирования

мужской репродуктивной патологии. Данное влияние практически не изучено. По мнению ряда авторов, профилактические мероприятия и ранняя диагностика нарушений в репродуктивной системе мальчиков-подростков, а также своевременное лечение формирующейся андрологической патологии предупреждают мужское бесплодие в будущем [8, 16, 30, 75]. Ряд авторов указывают на наличие врожденных аномалий наружных половых органов у юношей при соединительнотканной дисплазии [29, 30]. У каждого второго диагностированы андрологические изменения, выражающиеся в задержке полового развития, позднем половом созревании, дисгармоничном половом созревании, варикоцеле, гидроцеле, крипторхизме, фимозе, формировании паховой грыжи, гипоплазии как правого, так и левого яичка, гинекомастии. С возрастом увеличивается число органов и систем, вовлекаемых в диспластический процесс, это и сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, костно-мышечная, репродуктивная системы, а также орган зрения. По результатам своих исследований Калаева Г.Ю. (2014), утверждает, что у всех пациентов причиной рецидива варикоцеле является соединительнотканная дисплазия, поэтому помимо хирургического лечения необходимо проводить лечение патологии соединительной ткани совместно с терапевтом [30]. Автор указывает на развитие у пациентов с варикоцельной орхопатии, которая приводит к изменениям в спермограмме, а, следовательно, к развитию мужского бесплодия. По данным исследования Кадуриной Т.И. (2016) выявлено, что любые варианты крипторхизма имеют фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани и составляет 90 % наблюдений в виде средней и выраженной степени тяжести. При том установлено, что частота фенотипически выраженных признаков увеличивается с возрастом больного, в то время как морфофункциональные изменения дисплазии соединительной ткани не зависят от возраста пациента [29, 41, 119, 127].

По мнению ряда авторов, у женщин с НДСТ имеются тенденции к рождению детей с небольшой массой тела, а также с наличием ряда фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии [11, 31, 80]. Кадурина Т.И. и соавт. (2016) указывают на достоверную связь между наличием ПМК у матери и ортопедических заболеваний у ребенка, в том числе дисплазия тазобедренных суставов [29]. В литературе мы не встретили данных о рождение детей от отца с НДСТ и здоровой матери, а также при сочетании ее у супругов.

1.3 Роль макро- и микроэлементов для индуцированной беременности у женщин с НДСТ

1.3.1 Значение магния и цинка в синтезе соединительной ткани

Диспластический процесс формирования соединительной ткани является многоуровневым, с нарушениями на уровне генома, в дисбалансе ферментативных и белковых процессов с нарушениями в гомеостазе отдельных макро – и микроэлементов [35, 42, 58, 76, 87, 95, 102].

Для формирования полноценной структуры соединительной ткани крайне важна роль магния и цинка, являющимися важными биоэлементами для физиологического метаболизма соединительной ткани. Референсные значения концентрация ионов Mg^{2+} в сыворотке крови у здорового человека составляют 0,7-1,1 ммоль/л, в среднем 0,84 ммоль/л [10, 18, 19, 126, 134].

Важным моментом является то, что магний широко распространён в природе, но его дефицит в человеческой популяции встречается в 16–42 % [10, 18, 134]. Диагностируют дефицит магния по содержанию иона в биологических жидкостях.

Следует отметить, что между эстрогенами и ионами Mg^{2+} имеется физиологическая связь. В результате исследования Громовой О.А. и соавт.

(2016), сывороточные уровни Mg^{2+} варьировали от 0,6 до 1,08 ммоль/л во время менструации, от 0,5 до 1,0 ммоль/л в фолликулярную фазу и от 0,68 до 1,12 ммоль/л в лютеиновую. Авторы сделали заключение, что значения не выходили за пределы диапазона нормы 0,83 ммоль/л. Эстрогены способствуют более активному всасыванию Mg^{2+} в мышечную и костную ткани, в результате мышцы и кости становятся более крепкими, эластичными [18]. Недостаток ионов Mg^{2+} в сыворотке крови приводит к относительной гиперэстрогении, вследствие чего ионы Mg^{2+} активно всасываются в мышечную и костную ткани, что приводит к снижению концентрации Mg^{2+} в сыворотке крови, что клинически проявляется спазмами мышц, судорогами, а также тромбообразованием в сосудах [100, 101, 102]. Таким образом, ионы Mg^{2+} способствуют физиологическим эффектам эстрогенов, а дефицит его приводит к снижению чувствительности организма на влияние эстрогенов [18, 51, 101].

Целесообразно отметить роль ионов Zn^{2+} с учетом того, что Zn^{2+} входит в структуру рецепторов для эстрогенов, тем самым регулируют все эстрогензависимые процессы. В литературе указано, что каждая молекула эстроген-рецептора состоит из трех доменов: 1) N-концевого модулирующего домена, 2) С-концевого эстрогенсвязывающего домена, 3) среднего ДНК-связывающего домена, содержащего Zn^{2+} [88, 89]. Отсюда следует, что ионы Zn^{2+} необходимы для активации ДНК-связывающих доменов эстроген-рецепторов, следовательно, дефицит приводит к замедлению активации транскрипции. Таким образом, с точки зрения активности рецептора, дефицит ионов Zn^{2+} имеет такой же функциональный эффект, как и дефицит стероидных гормонов [88, 89]. Для эффективности терапии эстрогенсодержащими препаратами, необходимо параллельно назначать препараты цинка, так как Zn^{2+} активируют ДНК-связывающие домены рецепторов, на фоне дефицита Zn^{2+}, активация транскрипции будет

резко замедленна. Содержание цинка в сыворотке крови составляет около 1% от общего содержания в организме, составляя в норме 10,7-22,9 мкмоль/л в сыворотке крови.

Одна из важных ролей для формирования целостности структуры соединительной ткани являются макро- и микроэлементы, которые участвуют в ферментативных реакциях, при формировании и сохранении структуры биополимеров [10, 14, 19, 28, 133, 136]. Для правильного формирования коллагена на всех уровнях участвуют ионы магния, цинка. Одним из главных металлов жизни является магний, являющимся важным регулирующим фактором качества многих биохимических реакций и физиологических процессов [41, 138, 148, 149]. Так в работе Нечаевой Г.И. (2014), обращает внимание тот факт, что из-за дефицита Mg^{2+} изменяется активность металлопротеиназ, что приводит к нарушению процесса ремоделирования коллагена в системе соединительной ткани. Таким образом, дефекты в структурных генах протеогликанов, коллагенов, эластинов, аномалии в посттрансляционных модификациях нитей коллагена могут привести к развитию ДСТ [14]. Существует определенная последовательность генома человека, которая включает не меньше 290 генов и белковых соединений, которые взаимодействуют с Mg^{2+} как кофактором [19, 20, 45, 101, 138].

Доказано, что в организме человека 10% всего Mg^{2+} находится вне клеток, тогда как 90% Mg^{2+} сконцентрировано внутри клеток в форме коплекса с АТФ (30% в митохондриях, 50% в цитозоле и 10% в ядре). Обращает на себя внимание концентрация его в костной ткани до 53%, в метаболически активных тканях (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень) – 20 % и около 1–2% — во внеклеточной жидкости [19, 20, 45, 138]. Концентрация магния в сыворотке крови у здорового человека должна поддерживаться в диапазоне 0,7-1,1 ммоль/л, в среднем 0,83 ммоль/л [18, 20].

Ткани, таким как плацента, матка, мозг, миокард, содержащие максимально плотные митохондрии, наиболее требовательны к концентрации магния в сравнении с мышечной тканью [11, 45, 67, 77].

Схема влияния магния на соединительную ткань представлена на рисунке 1.

Рисунок 1 - Механизмы влияния ионов магния на соединительную ткань

Ионы Mg^{2+} влияют не только на синтез коллагена и коллагеназ в образовании соединительной ткани, но и на формирование гибких волокон - микрофибрил и эластина. В два – три раза снижается качество волокон эластина при значительном увеличении концентрации элемента [104, 105, 109, 110]. Доказано, что воздействие ионов магния на формирование соединительной ткани состоит в том, что его ионы стабилизируют структуру транспортных РНК (тРНК). В случае недостаточности Mg^{2+} повышается уровень дисфункциональных молекул тРНК, что приводит к снижению и

замедлению белкового синтеза, в результате торможения образования всех структурных молекул, включая протео-, глюкозаминогликаны, коллаген и эластин. В итоге замедляется процесс реконструкции, что обуславливает снижение механической характеристики ткани [8, 10, 120, 121, 127].

Таким образом, магний – это важный макроэлемент, обеспечивающий физиологический метаболизм и синтез правильного строения соединительной ткани. Его дефицит тесно связан с патологией соединительной ткани, способствуя к более низкой активности эластаз и большей концентрации гибких волокон, к усилению поперечных сшивок, что приводит к грануляризации соединительной ткани и как следствие к уменьшению ее механической прочности [18, 19, 20, 120, 123, 126].

Цинк – также является базовым элементом, участвующем в физиологическом метаболизме соединительной ткани. Цинк нужен для нормальной функции металлоэнзимов. Металлоферменты обеспечивают правильную пространственную конфигурацию активного центра металлофермента, регулируя восстановление коллагена. По мнению Нечаевой Г.И. и соавт. (2016), он необходим для активации матриксных металлопротеиназ, способствуя синтезу фагоцитов и активности макрофагов. Важную роль в заживлении ран выполняют фибробласты, основной функцией которых является поступление на раневую соединительнотканную поверхность, восполняя недостаток гликозамингликанов, а именно гиалуроновой кислоты, формируя аморфное вещество в соединительной ткани. В связи с тем, что Zn^{2+} принимает участие в более чем 80% ферментативных процессах, то при недостатке Zn^{2+} на некоторых уровнях нарушается синтез коллагена в организме [14, 33, 130].

Таким образом, Zn^{2+} является важным микроэлементом, влияющим на процессы регенерации соединительной ткани. Соединительнотканной дисплазии свойственна разнообразная клиническая симптоматика с

противоречивыми мнениями об особенностях патогенеза и формировании, что говорит о потребности последующего исследования этой патологии у пациенток репродуктивного возраста в прегравидарном периоде.

1.3.2 Влияние магния и цинка в развитии эмбрионов у женщин

Основной вопрос в изучении репродукции человека направлен на увеличение частоты имплантаций и пролонгирования беременности. В программе ЭКО и ПЭ это можно добиться путем переноса в полость матки эмбрионов отличного качества. В связи с этим, в мировой практике появляются новейшие методы, оценивающие качество эмбрионов, которые базируются на особенностях метаболических процессов, генетических характеристик, влияющих на оплодотворение и процессы дробления эмбрионов [13, 38, 66, 130, 149].

Ооцит развивается в жидкостной среде фолликула - фолликулярной жидкости (ФЖ) яичника, которая является сложной биологической средой, продуктом клеток гранулёзы, окружающей ооцит второго порядка в период его созревания. Авторы считают, что качество ооцита зависит от микроокружения, а именно от состава ФЖ растущего фолликула, в которую из крови адсорбируются гормоны, факторы роста, биологически активные вещества, секретируемые клетками гранулёзы [13, 38, 110, 149]. Избыток или недостаток биологически активных веществ в фолликулярной жидкости оказывает негативное влияние на развитие ооцита [13, 38, 110, 149]. Важное значение в жизнедеятельности организма, а именно в развитии ооцита, в качественном оплодотворении и развитии эмбриона имеют ионы цинка и магния.

Цинк относится к эссенциальным, то есть жизненно необходимым микроэлементом организма, который является активатором многих

важнейших ферментативных реакций, участвует в образовании активного центра ферментов, фермент-субстратного комплекса. Цинк выполняет ключевую роль в процессах синтеза белков, гормонов, нуклеиновых кислот, экспрессии генов, является компонентом факторов транскрипции. Цинк принимает активное участие в функционировании нервной, иммунной, репродуктивной систем, в работе ЖКТ, в процессах пролиферации и дифференцировки клеток и тканей, эмбрионального развития, деление гамет, синтезируя ДНК, и, стабилизируя структуры РНК, ДНК и рибосом [10, 14, 18, 31, 110, 120, 121].

Цинк принимает активное участие в процессе созревания яйцеклетки и ее деление. При недостатке цинка, процесс деления останавливается на первой фазе и не переходит во вторую фазу [103, 110, 130, 138, 149]. Доказано, что яйцеклетка с дефицитом цинка также, как и обычная яйцеклетка, достатком всех элементов – оплодотворяются [103, 110, 130, 138, 149]. Однако, яйцеклетка с дефицитом цинка должна была состоять из четырех бластомеров, она только была на первом этапе деления, а в дальнейшем, когда наступало время образования бластоцисты, ее развитие останавливалось на первом этапе [103, 110, 120, 127, 130, 138, 140, 144, 149]. У цинк-дефицитных яйцеклеток нарушается характерная для оогенеза асимметричность деления. В ходе каждого нормального (I и II) мейотического деления нормальная клетка делится неравномерно: образуется полноценный ооцит и недоразвитая клетка, называемая редукционным тельцем, которая в дальнейшем рассасывается. При цинк-дефицитном состоянии асимметричное деление сохранялось только в трети случаев, причем редукционное тельце увеличилось в размере [103, 130, 144, 149]. Кроме того, мейоз при недостатке цинка останавливался на телофазе I (последняя стадия первого деления) и не переходил к метафазе II (второе деление). Хромосомы в клетках находились на полюсах, но в

неконденсированном состоянии (не плотно упакованные, как им полагается при делении), а форма веретена деления нарушалась. В таком состоянии клетки застывали. Изменения оказались обратимыми: добавка цинка в среду снова запустила нормальное деление клеток [103, 110, 130, 138, 149].

Поэтому можно сделать выводы, что цинк оказывает важное влияние, как на процесс деления, так и развитие эмбриона.

Магний является необходимым элементом для нормального обмена веществ. Важно его участие в энергетическом, пластическом и электролитном обменах [89, 95, 101, 109]. Внутриклеточная концентрация магния более чем в 10 раз превышает этот показатель в плазме крови. Основная часть внутриклеточного магния находится в митохондриях, причем около 80–90% — в комплексе с АТФ. Дефицит магния является причиной разнообразных проблем в период беременности и родов. Он приводит к угрозе прерывания беременности, развитию гестозов, патологического прелиминарного периода, дискоординированной родовой деятельности, фетоплацентарной недостаточности. Дефицит магния при беременности может быть причиной задержки внутриутробного развития плода, повреждения мозга и ухудшения выживаемости новорожденных [93, 115, 120, 127].

Магний участвует в продукции эстрогенов [40, 120, 127]. Следует отметить, что между эстрогенами и Mg^{2+} имеются отношения физиологического антагонизма: эстрогены способствуют снижению уровня Mg^{2+}. Уровень Mg^{2+} достоверно снижается во время фолликулярной фазы и увеличивается в лютеиновую фазу менструального цикла [18, 19, 120, 127]. В результате исследования Громовой О.А. и соавт. (2014), сывороточные уровни Mg^{2+} варьировали от 0,6 до 1,08 ммоль/л во время менструации, от 0,5 до 1,0 ммоль/л в фолликулярную и от 0,68 до 1,12 ммоль/л в лютеиновые фазы [18, 19]. Авторы пришли к выводу, что значения не выходили за

пределы диапазона нормы, однако сывороточные уровни Mg^{2+} были значительно ниже в фолликулярную фазу. Ряд авторов отмечают, что Mg^{2+} положительно влияют на осуществление биологических функций эстрогенов. Эстрогены, в частности эстрадиол, в свою очередь, способствует более активному всасыванию Mg^{2+} в ткани мышц и костную ткань, а это делает кости и мышцы более крепкими, эластичными. В работе Громовой О.А. и соавт. (2014) отмечено, что недостаток Mg^{2+} в сыворотке крови приводит к относительной гиперэстрогении, вследствие чего Mg^{2+} активно всасываются в мышечную и костную ткани, что приводит к снижению концентрации Mg^{2+} в сыворотке крови, клинически проявляясь спазмами мышц, судорогами, образованием тромбов в сосудах. В литературе указано, что Mg^{2+} регулирует взаимодействие рецепторов эстрогенов с белками «ER-связывающими факторами» (ERBF). Белки ERBF оказывают ингибирующий эффект на транслокацию рецепторов эстрогенов внутри ядра. Установлено, что Mg^{2+} в 10 раз ослабляют взаимодействия рецепторов эстрогенов с белками ERBF, устраняя ингибирующие эффекты ERBF на транспорт комплексов эстроген-рецепторов внутрь ядра клетки и тем самым, Mg^{2+} способствуют осуществлению физиологических свойств эстрогенов [18, 19].

Таким образом, Mg^{2+} и Zn^{2+} необходимы для осуществления физиологических эффектов эстрогенов, а также важны для любой терапии эстрогенсодержащими препаратами.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе ООО «Центр репродуктивного здоровья» г. Ижевск в период с 2015 по 2017 гг. (директор Лукин А. А.). В соответствии с поставленными задачами мы наблюдали 134 супружеские пары, из них 109 имели проблемы с зачатием, в следствие женского фактора бесплодия, получено добровольное информированное согласие в соответствие с международными этическими требованиями ВОЗ, которые предъявляют к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Этический комитет Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации одобрил проведенное исследование, аппликационный № 491 от 07 июня 2016 года.

Деятельность исследования по применению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) осуществлялась согласно с законодательными актами Российской Федерации, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, нормативными правовыми актами Минздрава России и учредительными документами:

- Федеральный закон Российской федерации от 21.11.2011 г. № 323 «Об основах охраны здоровья граждан Российской федерации» статья 55.
- Приказ МЗ РФ№ 107 от 30.08.2012. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению - 60 с.
- Приказ МЗ РФ от 30.10.2012г. № 556 «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий».

- Приказ МЗ УР № 360 от 30.06.2015. Об организации проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения за счет средств обязательного медицинского страхования в Удмуртской Республике – 34с.

Медицинская помощь по лечению бесплодия проводится пациентам в рамках программы обязательного медицинского страхования (ОМС) и добровольного медицинского страхования (ДМС), а также на основе договора с физическим лицом.

Распространенность бесплодия в России колеблется от 8 до 17,8 %. В.П. Сметник указала, что встречаемость бесплодия в супружеской паре на территории России варьирует от 10 до 20 % и нет направленности к снижению [38, 43, 53, 54].

При расчете объема исследования мы применяли формулу, предложенную Л. Заксом (1976),

$$n = \frac{N}{1 + \Delta^2 N}$$

где: n – численность выборочной совокупности,

N – численность генеральной совокупности,

Δ - предельно допустимая ошибка не более 10 % (в долях единицы это 0,01).

В УР 274894 женщины репродуктивного возраста. На основании расчетов мы сформировали репрезентативную выборочную совокупность, составляющая 100 единицам наблюдения.

В УР 268949 мужчин репродуктивного возраста. На основании расчетов мы сформировали репрезентативную выборочную совокупность, составляющая 99 единицам наблюдения.

А также мы использовали формулу, предложенную Д.А. Сепетлиевым (1984), для определения объема выборки по частоте явления [12, 60, 63, 141]:

$$n = \frac{t^2 \cdot p \cdot q}{\Delta^2},$$

где: n – численность выборочной совокупности;

t – критерий Стъюдента, t = 2;

p – частота изучаемого явления в популяции, в процентах;

q – величина обратная p, находимая по формуле $q = 100 - p$;

Δ – величина предельно допустимой ошибки, для рассматриваемого случая равная 10 процентам.

В результате сформирована репрезентативная выборочная совокупность, составляющая 59 единицам наблюдения.

Проведено когортное исследование за период 2015 – 2017 года. Отбор осуществлялся с использованием случайной и типологической выборки – методом уравновешенных групп идентично по возрасту, социальному, образовательному и семейному статусу.

Под нашим наблюдением находилось 209 супружески пар (209 женщин и 209 мужчин) (рисунок 2).

Основная группа – 150 (71,8 %) супружеских пар с женским фактором бесплодия и наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин и мужчин, которая перед программой ЭКО с использованием случайного конвертного метода исследования разделена на две подгруппы:

- I подгруппа - 70 пациенткам с бесплодием в прегравидарный период проводилась коррекция обмена магния и цинка органической солью магния (Магнерот) в дозе 1500 мг/сутки и цинком (Цинкит) 20 мг/сутки в течение от 3 до 6 месяцев до вступления и во время проведения программы ЭКО и ПЭ.
- II подгруппа - 80 пациенткам с бесплодием не проводилась коррекция обмена магния и цинка.

Группа сравнения - 34 (16,2 %) супружеские пары, с женским фактором бесплодия и отсутствием признаков соединительнотканной дисплазии у супругов.

Контрольная группа – 25 (12,0%) представлена практически здоровыми супружескими парами, обратившимися за прегравидарной подготовкой, у которых не выявлены проблемы с зачатием и признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Критерии включения в основную и группу сравнения:

1. Наличие диагностированного бесплодия:

- трубно-перитонеальный фактор бесплодия,
- бесплодие, ассоциированное эндометриозом I, II стадии,
- эндокринный фактор бесплодия, связанный с отсутствием овуляции,
- отсутствие мужского фактора бесплодия, либо легкая патология спермы, не требующей интрацитоплазматической иньекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ);

2. Возраст от 23 до 43 лет включительно;
3. Базальная концентрация ФСГ> 4 МЕ/мл и <12 МЕ/мл;
4. Значение АМГ >1, 0 нг/мл и <12 нг/мл;
5. Масса тела от 44 до 74 кг включительно;
6. Наличие в анамнезе безуспешных циклов от 1 до 3;
7. Информирование согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии включения в основную группу: наличие фенотипических признаков НДСТ (Т.Ю. Смольнова, 2003) и клинических маркеров НДСТ (Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова, 2009). Критерии включения в группу сравнения: отсутствие признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Критерии исключения в основной группе и группе сравнения:

- Возраст менее 23 и более 43 лет;
- Базальная концентрация ФСГ < 4 МЕ/мл и > 12 МЕ/мл;
- Значение АМГ <1,0 нг/мл и >12 нг/мл;
- Масса тела <44 кг и >74 кг;

- Наличие в анамнезе безуспешных циклов 4 и более;
- Дифференцированные формы дисплазии соединительной ткани;
- Гидросальпинкс и/или тубоовариальное образование (с одной или с обеих сторон) по данным ультразвукового исследования и/или гистеросальпингографии;
- Миома матки более 4 см в диаметре;
- Приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности;
- Пороки развития внутренних половых органов, включая состояния после их хирургической коррекции;
- Патозооспермия III-IV степени;
- Соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказаниями к лечению в программе ВРТ, к вынашиванию беременности и родам;
- Хронические заболевания любой локализации в стадии обострения;
- Острые воспалительные заболевания любой локализации;
- Злокачественные новообразования любой локализации, в том числе в анамнезе.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие бесплодия, эктопической беременности и признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

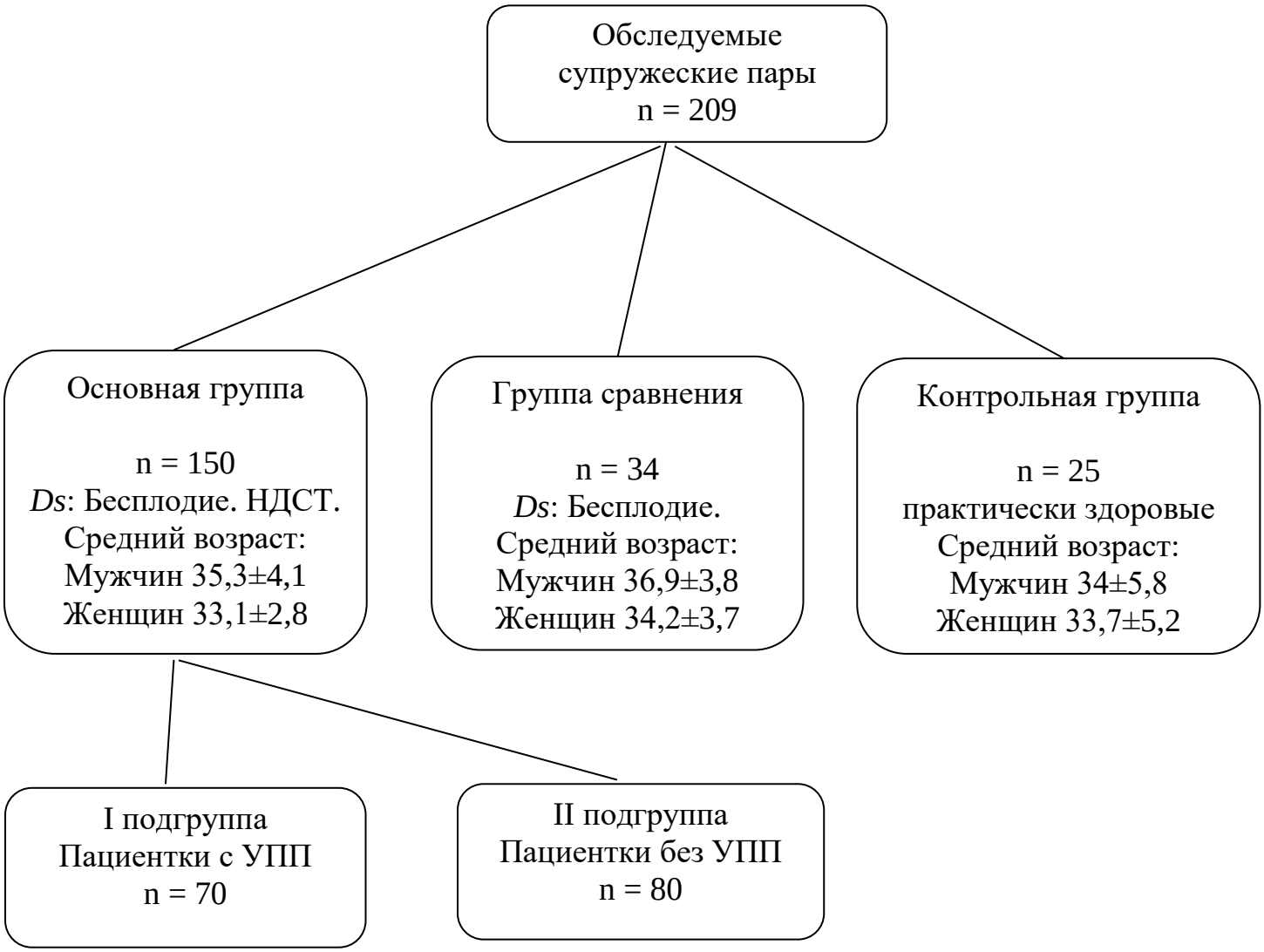

Рисунок 2 - Дизайн исследования

Методы исследования

Общеклиническое обследование и лечение бесплодия супружеских пар проводилось согласно приказу МЗ РФ№ 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Общеклинические методы исследования

Проводилось углубленное изучение анамнеза: сбор жалоб, развитие заболевания, репродуктивного анамнеза (возраст менархе, характер менструальной функции, состояние генеративной функции по числу и исходу беременностей, наличие гинекологических заболеваний и видов их терапии, способы и методы контрацепции, факт оперативного вмешательства на органы малого таза), соматической патологии и проводимой терапии.

Физикальные методы обследования выполнялись по общепринятым стандартам: общий осмотр, исследования по системам (дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, выделительная), в том числе антропометрия, осмотр и пальпация молочных желез, гинекологический осмотр, состояние слизистой влагалища и шейки матки, характер выделений из влагалища, расположение и размеры матки и придатков,

При лабораторно-клиническом исследовании проводилось комплексное исследование на ИППП и состояние микробиоциноза репродуктивного тракта бактериоскопическими, бактериологическими, иммуноферментпыми методами и ПЦР-диагностикой; стандартное лабораторное обследование: полный анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови: содержание общего билирубина, АСТ, АЛТ, протромбиновый индекс, фибриноген, общий белок, альбумин, глюкоза, полный анализ мочи на автоанализаторе «Clima MC-15» (Spain, 2012); электрокардиограмма; ультразвуковое исследование органов малого

таза на аппарате «SonoAce R 3» (Samsung Medison) с применением абдоминального и интравагинального датчиков с частотой 7 Мгц, В, М режимы. Оценивали состояние гормонального статуса (ФСГ, ЛГ, Е2, АМГ, ТТГ, Т4 свобод. на 2-3 день менструального цикла, прогестерон за 7 дней до менструации) на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000 фирмы DPC (США). Для исключения патологии эндометрия (полип, гиперплазия, устье эндометриальных ходов) проводили гистероскопию с биопсией эндометрия на 7 – 10 день менструального цикла с использованием «жесткого» гистероскопа «Крыло» (Россия).

При подготовке к программе ЭКО и ПЭ на этапе оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи мужчинам осуществляли обследование на определение антител к бледной трепонеме в крови, антител класса M, G к вирусу иммунодефицита человека – ВИЧ, к антигену вирусного гепатита В и С, антигенов вируса простого герпеса в крови, микроскопическое исследование отделяемого половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.

Во время обследования супружеской пары была проведена оценка показателей эякулята супруга до и после лабораторной обработки методом градиентного центрифугирования с использованием коммерческого набора SupraSperm (MediCult) в соответствии с «Руководством ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействию сперматозоидов с цервикальной слизью» (2010). Если результат спермограммы отклонялся от нормы, то рекомендовали повторить анализ. Морфологическая оценка проводилась в соответствии с критериями Крюгера.

Контролируемую стимуляцию овуляции начинали при отсутствии ретенционных образований в яичниках, при толщине эндометрия не более 5мм. Стандартная программа ЭКО и ПЭ состоит из этапов:

1. Контролируемая стимуляция овуляции (КСО). Всем пациенткам с бесплодием для стимуляции роста фолликулов мы применяли протокол с антагонистами, с применением ЧМГ (Менопур мультидоза, Ferring) в средней дозе 2000 МЕ подкожно до введения триггера овуляции. В процессе стимуляции овуляции проводили индивидуальную коррекцию дозы, взаимозависимую от ответа яичников на КОС. Для блокирования паразитарного пика ЛГ, при диаметре доминантного пула 14 мм, вводили антагонист ГнРГ (оргалутран 0,25 мг подкожно) ежедневно до дня введения овуляторной дозы чХГ включительно. При наличии в яичниках трех и более фолликулов диаметром 17 мм, с целью окончательного созревания ооцитов, применяли хорионический гонадотропин альфа, 250 мкг (Овитрел; Serono) подкожно. КОС продолжалась в течении 10,1±0,3 дней. Фолликулы аспирировали трансвагинально через 36 часов после введения триггера овуляции под ультразвуковым контролем.

2. Трансвагинальная пункция фолликулов проводилась под внутривенной анестезией в условиях малой операционной. Для пункции фолликулов использовали ультразвуковой сканер компании Medison «SonoAce X4», с пункционной траекторией, трансвагинальным датчиком с частотой 7 МГц, снабженным адаптером для крепления пункционной иглы. Фолликулярную жидкость аспирировали из фолликула с применением помпы «Craft» - вакуум-аспирата под отрицательным давлением 130-150 мм водного столба, создаваемого с помощью специального вакуумного отсоса в стерильные пробирки, используя однопросветные пункционные иглы диаметром 1,7 мм. Полученную фолликулярную жидкость передавали эмбриологам. Эмбриологический этап - оплодотворение in vitro (IVF/ЭКО). Оплодотворение гамет осуществляется через 3 часа после трансвагинальной пункции методом инсеминации. В чашку Петри с яйцеклеткой добавляется

концентрат сперматозоидов в количестве 100000 на один ооцит с последующей оценкой качества эмбрионов.

3. Эмбриологический перенос – селективный перенос одного эмбриона в полость матки на 5 сутки развития in vitro катетером Cook.

4. Лютеиновую фазу поддерживали интравагинально микронизированным натуральным прогестероном в суточной дозе 600 мг, начиная со следующего дня после пункции и до исследования сыворотки крови на b субъединицы ХГ (12 сутки после переноса эмбриона).

5. Беременность подтверждалась через 12 дней после переноса одного или двух эмбрионов в полость матки, путем исследования сыворотки крови для определения уровня ХГЧ. Фактом подтверждения беременности является сердцебиение плода, проводимое на 21 день после переноса эмбриона методом УЗИ.

Эмбриологический этап программы ЭКО и ПЭ – культивирование эмбрионов

Эмбрионы культивировались в средах, которые имитируют внутреннюю среду женского организма. После подсчета количества полученных ооцитов и оценки их качества по общепринятой балльной шкале (нормальные ооциты хорошего качества - 4-5 баллов; измененные - менее 4 баллов). Оплодотворение мужских и женских гамет проводили методом инсеминации, которую проводили через 3 часа после пункции фолликулов. Ооциты инкубировали по отдельности (1 ооцит на лунку) в соответствии с номером образца фолликулярной жидкости, что позволяло проводить индивидуальную оценку каждого ооцита и эмбриона. Сперму обрабатывали с использованием среды Sil-Select Plus (Ferti Pro, Бельгия). Культивирование происходило в индивидуальных четырехлуночных планшетах в среде IVF

(Vi-trolife, Швеция) при температуре 37° С во влажной атмосфере, содержащей 5% CO2. Через 3 часа после забора ооцитов выполняли ЭКО с помощью рутинного инсеминирования.

В результате индивидуального культивирования мы проводили индивидуальную оценку каждого ооцита и эмбриона. Об оплодотворении судили через 20,0±1,0 ч, оценивали качество эмбрионов через 28,0±1,0 час (1-й день), 68,0±1,0 час (3-й день) и 120,0±1,0 час (5 день) после инсеминирования. Выбор эмбриона осуществлялся на основании морфологической оценки, что позволило произвести селективный перенос одного эмбриона на стадии бластоцисты. Сравнительная характеристика развития эмбрионов была проведена по оценке отдельных параметров его качества.

Оплодотворение половых гамет с образованием зиготы являлось началом развития эмбриона. Спустя несколько часов начиналось дробление – это первый этап эмбрионального развития человека. Оценка качества гамет (внешний вид кумулюса, зрелость ядра, внешний вид первого полярного тельца, наличие мейотического веретена деления, размер ооцита, характеристики цитоплазмы — грануляция, вакуоли), оплодотворения и развития эмбрионов осуществлялась в ЭКО-лаборатории [13, 38].

Зрелость ооцитов оценивали по шкале:

- MII ооцит – зрелая гаплоидная яйцеклетка на стадии мейоза метафаза II; имеет четкое одно полярное тельце.
- MI ооцит – почти зрелый ооцит на стадии мейоза метафаза I; не видно ни полярного тельца, ни ядра.
- GV – герминальный везикул – незрелая диплоидная яйцеклетка, характеризующаяся наличием видимого большого ядра, содержащего 1-2 нуклеоли.

Оплодотворение оценивали через 20-21 час - наличие двух четко различимых пронуклеусов (2PN) свидетельствовало о нормальном оплодотворении ооцита. На 3-и сутки эмбрионы, не имевшие никаких морфологических аномалий, получали максимальную оценку в 3,5 баллов. Эмбрионы относили к высококачественным, если на третьи сутки они имели семь или более бластомеров одинаковых размеров, на пятые сутки - 16 и более бластомеров (бластоциста). Чаще всего высококачественные эмбрионы развивались из яйцеклеток, которые при получении были окружены более чем тройным слоем гранулезных клеток.

Оценка эмбрионов 5-го дня осуществлялась согласно классификации Gardner D.K. и Schoolcraft W.B. (1999г.) [121].

Стадии развития бластоцисты:

0 - не бластоциста;

1 - ранняя бластоциста: бластоцель составляет менее 50% от объема всей бластоцисты;

2 - ранняя бластоциста: бластоцель составляет 50-80% объема всей бластоцисты;

3 - полностью развитая бластоциста, большая бластоцель;

4 - экспандированная бластоциста - полностью развитая бластоциста, тонкая zona;

5 - бластоциста, начавшая хетчинг, то есть трофэктодерма бластоцисты начинает прорывать ZP;

6 - бластоциста, закончившая хетчинг, то есть полностью вышедшая из ZP.

Внутриклеточная масса:

A - плотно упакованное большое количество клеток;

B - свободно сгруппированное небольшое количество клеток;

C - очень мало клеток или практически не определяется.

Трофэктодерма:

А - много клеток, регулярное строение;

В - немного клеток, нерегулярное строение;

С - очень мало клеток и поврежденные клетки.

Эмбрионам присваивали минимальное качество, при котором перенос эмбрионов возможен, если на пятые сутки последнее деление происходило в течение предшествующих 24 часов и с двадцатипроцентной фрагментацией.

Изучение фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

На этапе обследования супружеской пары, параллельно с врачом-терапевтом отделения ВРТ, проводили осмотр пациентов для уточнения сопутствующих соматических заболеваний, а также наличия признаков НДСТ. В ходе исследования с целью диагностирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани, мы изучали фенотипические признаки НДСТ. Нами анализировались главные: наличие у пациентов плоскостопия, расширенных вен, гипермобильности суставов, готического неба, патологии органов зрения, деформации грудной клетки и позвоночника, увеличенной растяжимости и дряблости кожи, длинных тонких пальцев и второстепенные признаки соединительнотканной дисплазии: аномалии ушных раковин и зубов, преходящая суставная боль и подвывихи суставов и др.

Легкая степень НДСТ обусловлена выявлением двух главных признаков, средняя – трех главных и двух-трех второстепенных или трех-четырех главных и одного–двух второстепенных, тяжелая степень – это наличие пяти главных и трех второстепенных признаков. Во время обследования женщин и мужчин, учитывали степень выраженности фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии

соединительной ткани по Т.Ю. Смольновой (2003): при сумме баллов до 9 – легкая, от 10 до 16 балов – средняя, от 17 и выше – тяжелая степень; степень значимости клинических маркеров по Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009): при сумме баллов до 12 – легкая, от 13 до 23 – умеренная, от 24 и более – тяжелая степень.

Биохимические методы исследования определения концентрации ионов магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости

В день трансвагинальной пункции фолликулов и забора ооцитов проводилось исследование определения концентрации магния и цинка в сыворотке крови (СК) и фолликулярной жидкости (ФЖ).

Для исследования использовали утреннюю венозную кровь натощак, непосредственно перед проведением пункции преовуляторных фолликулов, в группе сравнения - в день овуляции, для определения содержания магния и цинка в сыворотке крови. Забор крови осуществлялся из локтевой вены в количестве 3 мл. Полученная венозная кровь подвергали центрифугированию не позднее 60 минут момента от забора крови, так как в более поздние сроки возможен выход магния из разрушающихся форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов и т.д.) в сыворотку крови.

Фолликулярную жидкость аспирировали под отрицательным давлением, создаваемого с помощью вакуум-аспиратора, соединенного с стерильной пробиркой через однопросветную пункционную иглу диаметром 1,7 мм. Исследовалась только фолликулярная жидкость, где после осмотра эмбриологом был обнаружен ооцит-кумулюсный комплекс. После идентификации и извлечения ооцит-кумулюсного комплекса из фолликулярной жидкости, проводилось центрифугирование при 6000 оборотов в минуту в течение 10 минут с последующим использованием

промывочных буферных растворов для снижения контаминации клетками крови.

Уровень магния в СК и ФЖ определяли методом абсорбции с применением ксилидила синего на автоанализаторе «Clima MC-15» (Spain, 2012). Принцип метода основан на образовании магния с ксилидиловым синим окрашенного комплекса, интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации магния и измеряется фотометрически. В работе мы использовали реагент № 1 – монореагент, состоящий из: трис буфер (200 ммоль/л), ксилидиловый синий (0,1 ммоль/л), ГДТА (0,04 ммоль/л), калибратор - магний (0,82 ммоль/л).

Таблица 2. Определение уровня магния на автоанализаторе

	Опытная проба	Калибровочная проба	Холостая проба
Образец	0,02 мл	-	-
Бидистиллированная вода	-	-	0,02 мл
Калибратор	-	0,02 мл	-
Реагент № 1	2,0 мл	2,0 мл	2,0 мл

Пробы перемешивали и инкубировали в течении 10 минут при температуре18–25 °С. Фотометрировали. Стабильность окраски оценивали не менее 1 часа. Проводили расчет концентрации магния (С) в сыворотке крови: С = А оп/Акал х 0,82 [ммоль/л], С = А оп/Акал х 2 [мг/100 мл], где: А оп – адсорбция опытной пробы, Акал – адсорбция калибровочной пробы, 0,82 ммоль/л (2 мг/100 мл, 20 мг/л) – концентрация магния в калибраторе.

Для исследования концентрации цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости, использовали набор «Реагент № 1 – монореагент» для

определения концентрации цинка в сыворотке крови колориметрическим методом без депротеинизации. Принцип метода заключается в том, что ионы цинка образуют с 2-(5-бром-2-пиридилазо)-5-(N-пропил-N-сульфопропиламино)-фенолом окрашенный комплекс, оптическая плотность, которого пропорциональна концентрации цинка в пробе. В состав набора «Реагент № 1 – монореагент» входит: 5-Br-PAPS (0,02 ммоль/л), бикарбонатный буфер pH 9,8 (200 ммоль/л), цитрат натрия (170 ммоль/л), диметилглиоксим (4 ммоль/л), детергент 1 %, калибратор – цинк (30,6 мкмоль/л (200 мкг/100 мл)).

Таблица 3. Определение уровня цинка на автоанализаторе

	Опытная проба	Калибровочная проба	Холостая проба
Образец	0,05 мл	-	-
Бидистиллированная вода	-	-	0,05 мл
Калибратор	-	0,05 мл	-
Реагент № 1	1,0 мл	1,0 мл	1,0 мл

Пробы тщательно перемешивали и инкубировали в течении 8 минут при 25 °С. Фотометрировали, стабильность окраски оценивали через 20 минут. Проводили расчет концентрации цинка (С) в сыворотке крови (Zn^{2+}СК) и фолликулярной жидкости (Zn^{2+}ФЖ) по формуле: С = Аопт/Акал х 30,6 [мкмоль/л], С = Аопт/Акал х 200 [мкг/100 мл]; где: Аопт – адсорбция опытной пробы, Акал – адсорбция калибровочной пробы, концентрация цинка в калибраторе - 30,6 мкмоль/л (200 мкг/100 мл).

Методы оценки психоэмоционального состояния супружеской пары

Было проведено социальное исследование методом активного анкетирования всех супружеских пар по тестам Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина с определением уровня личностной и ситуативной тревожности, по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), по опроснику САН; качество жизни оценивали по состоянию физического и психологического здоровья женщин и мужчин по анкете SF-36.

Тест Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина позволяет дифференцировано измерять тревожность как личностное свойство и как состояние, связанное с текущей ситуацией. Личностная тревожность — это приобретенная поведенческая позиция. Очень высокая тревожность (> 46 балов) может быть связана с наличием эмоциональных срывов и психосоматических заболеваний. Ситуативная тревожность характеризует человека в данный момент времени. Эта тревожность возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) разработана для выявления и диагностики тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Данная шкала проста в применении и обработке и не вызывает затруднений у пациента. Шкала обладает высокой чувствительностью в отношении двух расстройств: тревоги и депрессии.

Качество жизни — это определение физического, психического и социального развития пациента, основанная на его субъективном восприятии. Общее состояние здоровья оценивается испытуемым своего состояния здоровья в настоящий момент; физическое функционирование - отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок; физическое состояние – влияет на выполнение будничной

деятельности; эмоциональное состояние – оказывает влияние на ролевое функционирование, это степень выраженности, которая мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности; социальное функционирование – выраженность физического или эмоционального состояния, которая ограничивает социальную активность – общение; влияние интенсивности боли на повседневные занятия; жизнеспособность - ощущение полноты силы и энергии; самооценка психического здоровья, характеризует настроение: депрессию, тревогу, общий показатель положительных эмоций.

Статистическая обработка полученных данных

После сбора, проверки, группировки полученных данных была проведена статистическая обработка материала с использованием параметрических и непараметрических методов [12, 25, 60, 63]. Обработку полученных материалов осуществляли с помощью программного обеспечения Microsoft Excel XP, Statistica 6.0.

Расчет достоверности различий средних величин проводили с помощью параметрических методов статистики – критерия Стьюдента (t), рассчитанных по формулам:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \geq 1{,}96,$$

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \geq 1{,}96,$$

где: P_1 и P_2 – относительные показатели, полученные в сравниваемых группах наблюдений;

M_1 и M_2 – средние арифметические величины;

m_1 и m_2 – средние ошибки арифметических величин M_1 и M_2.

Таким образом, сформированная нами репрезентативная совокупность и использованные методы позволили получить и оценить новые материалы.

Дискриминантный анализ является разделом многомерного статистического анализа, который позволяет изучать влияние различных независимых между собой переменных на развитие одного признака. Каноническая дискриминантная функция является линейной комбинацией дискриминантных переменных. Задача сводится к изучению соотношений между отдельными переменными и функциями.

Несколько единиц наблюдения составляют генеральную совокупность. Каждая единица наблюдения обладает несколькими признаками: xij - значение j-й переменной i-го объекта (i=1,..., n; j=1,..., p). При расчете важно учитывать, что все множественные объекты разбиты на несколько подмножеств.

Дискриминантные переменные - признаки, которые используются для отличия одного класса от другого. Число объектов наблюдения должно быть больше, числа дискриминантных переменных: $p<n$. Дискриминантные переменные должны быть линейно независимыми. Основным условием дискриминантного анализа является нормальность закона распределения многомерной величины, таким образом, каждая из дискриминантных переменных внутри каждого из рассматриваемых классов должна быть подчинена нормальному закону распределения.

Основная цель дискриминантного анализа заключается в том, чтобы определить, отличаются ли совокупности по средней, какой-либо, переменной, чтобы предсказать для новых членов их принадлежность к той или иной группе.

Функция F(x) – это каноническая дискриминантная функция. Пусть дискриминантная функция f_k(x), тогда

$$F_i^{(k)} = A_1 x_{i,1}^{(k)} + A_2 x_{i,2}^{(k)} + \ldots + A_p x_{i,p}^{(k)}.$$

где: X_1 и X_2 - дискриминантные переменные, k - номер группы.

Обозначим X_{ij} - среднее значение j-го признака у объектов i-го множества (класса).

Тогда для множества M_1 среднее значение функции $f_1(x)$ будет равно:

$\overline{f_1}(x) = a_1\overline{x_{11}} + a_2\overline{x_{12}}$; (2)

Для множества M_2 среднее значение функции f_2 равно:

$\overline{f_2}(x) = a_1\overline{x_{21}} + a_2\overline{x_{22}}$; (3)

Проведем расчет коэффициентов дискриминантной функции:

Коэффициенты дискриминантной функции a_1 высчитываются следующим образом, чтобы $\overline{f_1}(x)$ и $\overline{f_2}(x)$ как можно больше различались между собой, т.е. чтобы для двух классов было максимальным выражение:

$$\overline{f}_1(x) - \overline{f}_2(x) = \sum_{i=1}^{n_1} a_1 x_{1i} - \sum_{i=1}^{n_2} a_i x_{2i} \quad (4)$$

Тогда можно записать следующее:

$$f_{kt}(x) - \overline{f}_k(x) = a_1(x_{1kt} - \overline{x}_{1k}) + a_2(x_{2kt} - \overline{x}_{2k}) + \cdots + a_p(x_{pkt} - \overline{x}_{pk}) \quad (5)$$

где k- номер группы; p – число переменных, характеризующих каждое наблюдение.

Обозначим дискриминантную функцию $f_k(x)$ как Y_{kt} (k - номер группы, t - номер наблюдения в группе). Внутригрупповая вариация измеряется суммой квадратов отклонений:

$$\sum_{t=1}^{n_k} (Y_{kt} - \overline{Y}_k)^2 \quad (6)$$

По обеим группам это будет выглядеть следующим образом:

$$\sum_{k=1}^{2}\sum_{t=1}^{n_k}(Y_{kt}-\overline{Y}_k)^2=\sum_{k=1}^{2}\sum_{t=1}^{n_k}\left[a_1(x_{1kt}-\overline{x}_{1k})+a_2(x_{2kt}-\overline{x}_{2k})\cdots+a_p(x_{pkt}-\overline{x}_{pk})\right]^2 \quad (7)$$

В матричной форме это выражение может быть записано так:

$$\sum_{i=1}^{2}\sum_{t=1}^{n_k}(Y_{kt}-\overline{Y}_k)^2=A'(X_1'X_1+X_2'X_2)A, \quad (8)$$

где А - вектор коэффициентов дискриминантной функции;

$\grave{X}_1$ - транспонированная матрица отклонений наблюдаемых значений исходных переменных от их средних величин в первой группе

$$X_1'=\begin{pmatrix} x_{1,1} & x_{1,2} & \cdots & x_{1,n1} \\ x_{2,1} & x_{2,2} & \cdots & x_{2,n1} \\ \cdots & . & . & . \\ x_{p,1} & x_{p,2} & \cdots & x_{p,n1} \end{pmatrix};$$

$$X_2'=\begin{pmatrix} x_{1,1} & x_{1,2} & \cdots & x_{1,n2} \\ x_{2,1} & x_{2,2} & \cdots & x_{2,n2} \\ .. & .. & . & . \\ x_{p,1} & x_{p,2} & \cdots & x_{p,n2} \end{pmatrix}, \quad (9)$$

$\grave{X}_2$ - аналогичная матрица для второй группы.

Объединенная ковариационная матрица $\hat{S}$: определяется так:

$$\hat{S}:=\frac{1}{n_1+n_2-2}(X_1'X_1+X_2'X_2), \quad (10)$$

Отсюда следует, что выражение (8) дает оценку внутригрупповой вариации и его можно записать в виде:

$$\sum_{k=1}^{2}\sum_{t=1}^{n_k}(Y_{kt}-\overline{Y}_k)^2=A'[(n_1+n_2-2)\cdot S_*]A. \quad (11)$$

Межгрупповая вариация может быть измерена как

$$(\overline{Y}_1-\overline{Y}_2)^2=A'(\overline{X}_1-\overline{X}_2)\cdot(\overline{X}_1-\overline{X}_2)'A. \quad (12)$$

При нахождении коэффициентов дискриминантной функции A_j следует исходить из того, что для рассматриваемых объектов внутригрупповая

вариация должна быть минимальной, а межгрупповая вариация - максимальной. В этом случае мы достигнем наилучшего разделения двух групп, т.е. необходимо, чтобы величина F была максимальной:

$$F = \frac{A'(\overline{X}_1 - \overline{X}_2)\cdot(\overline{X}_1 - \overline{X}_2)'A}{A'[(n_1 + n_2 - 2)S_*]A} - \max. \quad (13)$$

В точке, где функция F достигает максимума, частные производные по a_j будут равны нулю. Если вычислить частные производные

$$\frac{dF}{da_1}; \frac{dF}{da_2}; \ldots; \frac{dF}{da_p} \quad (14)$$

и приравнять их нулю, то после преобразований получим выражение:

$$A = S_*^{-1}(\overline{X}_1 - \overline{X}_2). \quad (15)$$

Из этой формулы определяем вектор коэффициентов дискриминантной функции (А). Полученные коэффициенты подставляем в формулу (1) и для каждого объекта в группах (множествах) вычисляем дискриминантные функции, далее определяем среднее значение для каждой группы.

Таким образом, каждое i-е наблюдение, которое первоначально описывалось m переменными, будет как бы перемещено в одномерное пространство, таким образом ему будет соответствовать одно значение дискриминантной функции, следовательно, размерность признакового пространства снижается.

Для оценки факторов риска развития бесплодия проведен расчет отношения шансов (ОШ) с расчетом доверительных интервалов с использованием программы Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health Version 3.03. ОШ – это значение дроби, в числителе которой, находятся шансы определённого события для первой группы, а в знаменателе шансы того же события для второй группы. Классическим способом является расчёт отношения шансов со сведением данных в таблицу 2х2 (табл.4).

Таблица 4. Расчёт отношения шансов

	Фактор риска есть	Фактор риска отсутствует	Всего
Фактор риска есть (основная группа)	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует (контрольная группа)	C	D	C + D

Для оценки значимости отношения шансов рассчитываются границы 95% доверительного интервала.

Формула для нахождения значения верхней границы 95% CI:

$$e^{ln(OR)-1,96\cdot\sqrt{\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}}}$$

Формула для нахождения значения нижней границы 95% CI:

$$e^{ln(OR)-1,96\cdot\sqrt{\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}}}$$

Статистическая значимость выявленной связи между исходом и фактором риска, связана с тем, что даже при невысоких значениях отношения шансов, близких к единице, связь, может оказаться существенной и должна учитываться в статистических выводах. И наоборот, при больших значениях OR, показатель оказывается статистически незначимым, и, следовательно, выявленной связью можно пренебречь.

Отношение шансов равное 1, свидетельствует, что исследуемое событие имеет равные шансы в обеих группах. Отношение шансов, превышающее 1 – событие имеет больше шансов быть в первой группе; отношение шансов меньше 1 – событие имеет меньше шансов в первой группе. Отношение шансов только положительная величина.

Корреляционный анализ - статистический метод, позволяющий выявить существование фактов взаимозависимости друг от друга 2-х случайных величин, проведен с использованием метода Спирмена.

2.2 Клиническая характеристика обследуемых супружеских пар

Обследуемые пациенты были однородны по возрасту, социальному статусу (p>0,05). Средний возраст в основной группе у женщин - 33,1±2,8, у мужчин – 35,3±4,1; в группе сравнения: у женщин – 34,2±3,7, у мужчин - 36,9±7,2 лет; в контрольной группе: у женщин - 33,7±5,2, у мужчин - 34±5,8 лет (p>0,05). Анализируя, морфоантропометрические данные выявлено, что средний рост пациенток в основной группе 162,5±6,2 см, не отличался от среднего роста группы сравнения – 162,9±6,1 см и контрольной группы 164±5,8 (p>0,05). Как и масса тела 63,2±9,0, 66,1±2,8, 60,5±3,2 кг соответственно (p>0,05). Средний рост мужчин соответственно171±6,0, 171±5,9 и 173,0±3,6 см, а также масса тела 75,5±2,6, 71,6±2,9 и 69,4±3,0 кг (p>0,05).

Таблица 5. Характеристика женщин по возрасту (%)

Возраст	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
18 - 25 лет	2	1,3	1	2,9	2	8,0
26 - 30 лет	48	32,0	8	23,5	7	28,0
31 - 35 лет	46	30,6	13	38,2	11	44,0
36 - 40 лет	38	25,4	6	17,7	4	16,0
41 и старше	16	10,7	6	17,7	1	4,0
Всего	150	100,0	34	100,0	25	100,0

Обращает внимание, что в основной группе 96 (63,9%) пациенток находились в активном репродуктивном возрасте до 35 лет, в группе сравнения – 22 (64,6%), в контрольной группе 20 (80,0%).

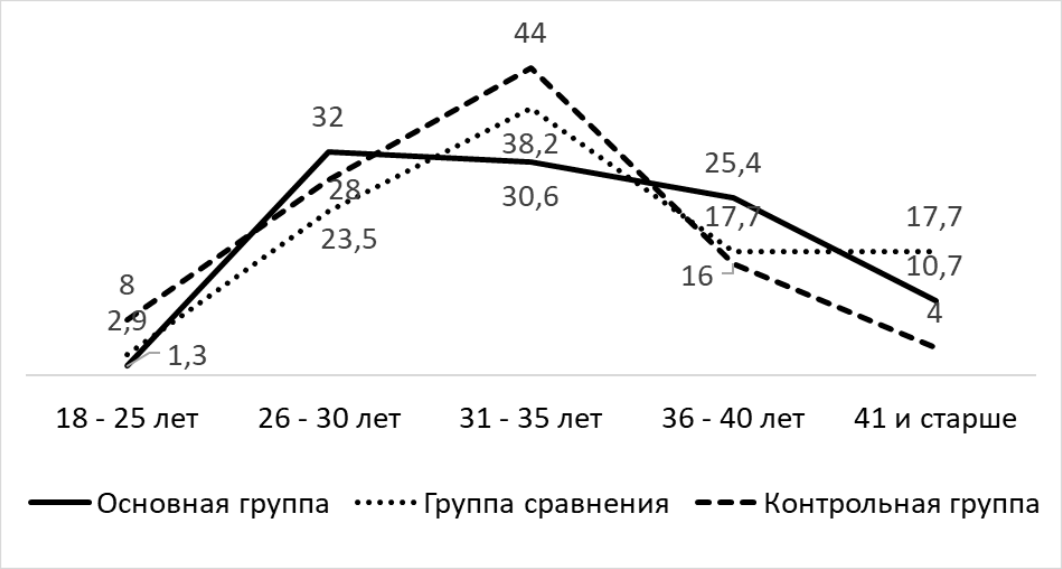

Рисунок 3 - Характеристика женщин по возрасту (%)

Медико-социальную значимость исследования подчеркивает то, что нередко на экстракорпоральное оплодотворение идут пациентки в позднем репродуктивном возрасте после 35 лет - 54 (36,1%) в основной группе и 12 (35,4%) в группе сравнения (рисунок 3). Каждая восьмая 16 (10,7%) пациентка в возрасте 41 год и старше. Высокое число пациенток в позднем репродуктивном возрасте заслуживает внимание в связи с тем, что у них наблюдается снижение возможностей к зачатию.

Таблица 6. Характеристика мужчин по возрасту (%)

Возраст	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
18 - 25 лет	2	1,3	2	5,9	0	0
26 - 30 лет	40	26,7	6	17,6	3	12,0
31 - 35 лет	40	26,7	11	32,4	8	32,0
36 - 40 лет	36	24,0	6	17,6	9	36,0
41 и старше	32	21,3	9	26,5	5	20,0
Всего	150	100,0	34	100,0	25	100,0

Анализ возрастного состава мужчин показал (табл. 6), что в основной группе каждый второй 68 (45,3%) мужчин были позднего репродуктивного возраста после 35 лет, в группе сравнения – 15 (44,1%), такая же ситуация в контрольной группе – 14 (56%).

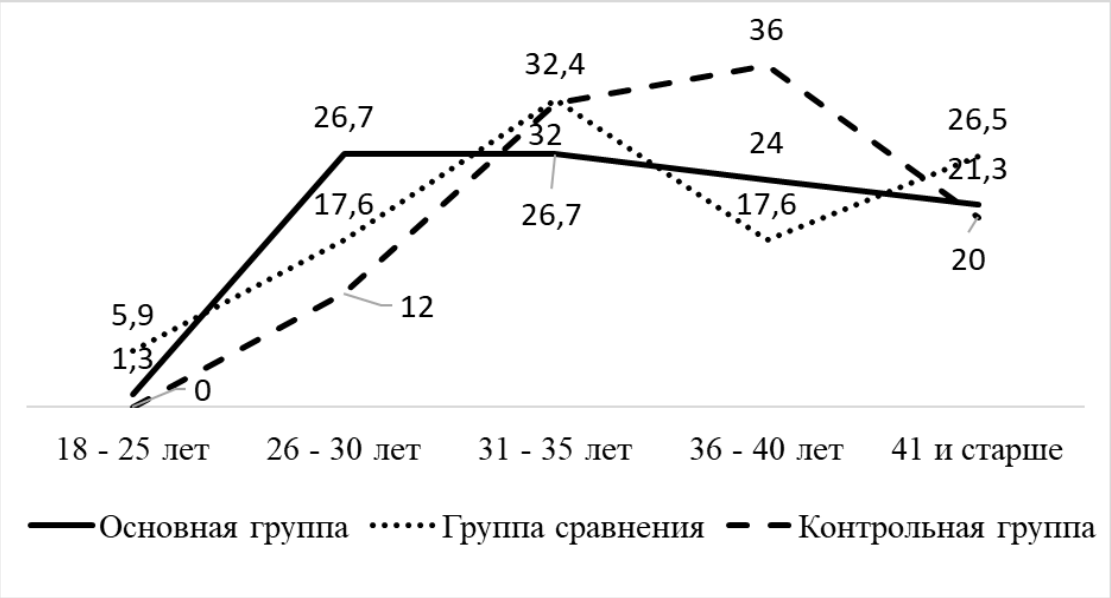

Рисунок 4 - Характеристика мужчин по возрасту (%)

Обращает внимание, что в основной группе каждый пятый мужчина 32 (21,3%) в возрасте 41 год и старше, такая же ситуация в группе сравнения – 9 (26,5%) и в контрольной - 5 (20%) (рис. 4).

По социальному положению большинство пациенток работали (табл.7).

Таблица 7. Характеристика женщин по социальному положению (%)

Возраст	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Служащие	112	74,7	23	67,6	21	84,0
Рабочие	34	22,7	10	29,4	3	12,0
Домохозяйки	4	2,6	1	3,0	1	4,0
Всего	150	100,0	34	100,0	25	100,0

Преобладающее число служащих женщин: в основной - 112 (74,7%), в группе сравнения – 46 (67,6%), в контрольной - 21 (84,0%).

Таблица 8. Характеристика мужчин по социальному положению (%)

Возраст	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Служащие	18	12,0	3	8,8	5	20,0
Рабочие	130	86,7	31	91,2	19	76,0
Домохозяйки	2	1,3	0	0	1	4,0
Всего	150	100,0	34	100,0	25	100,0

Большинство 130 (86,7%) мужчин в основной, в группе сравнения – 31 (91,2%), в контрольной – 19 (76%) являлись рабочими.

Достоверных отличий по образовательному уровню в группах женщин не наблюдалось (p>0,05) (рисунок 5).

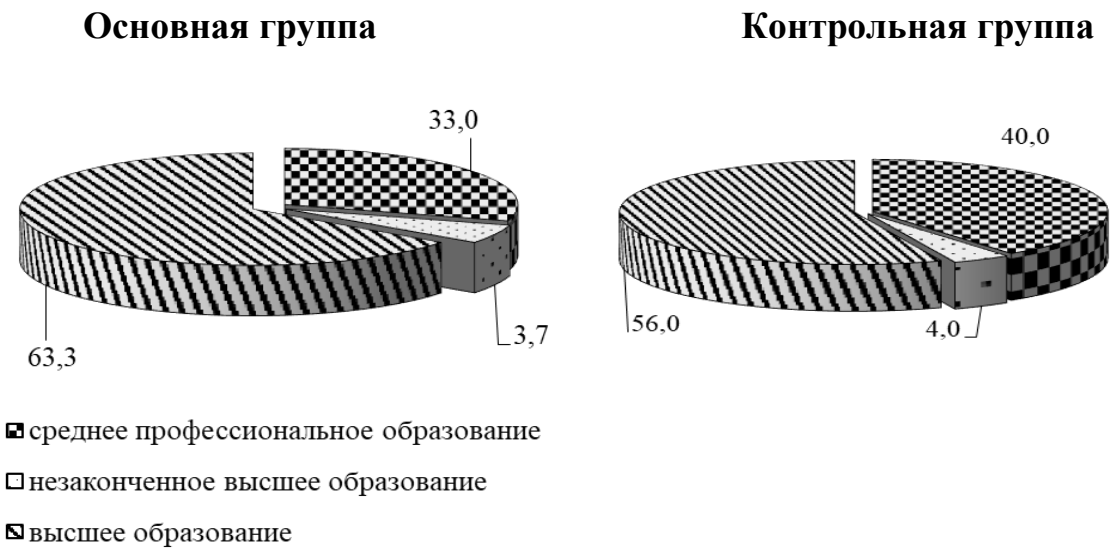

Рисунок 5 - Характеристика образовательного уровня женщин (%)

Анализ образовательного уровня женщин показал, что лидирующее число женщин имели высшее образование: в основной группе – 95 (63,3%), в

контрольной группе - 14 (56,0%), а также среднее профессиональное, соответственно, 50 (33,0%) и 10 (40,0%) (рис. 5).

По уровню образования группы мужчин были сопоставимы (p>0,05) (рисунок 6).

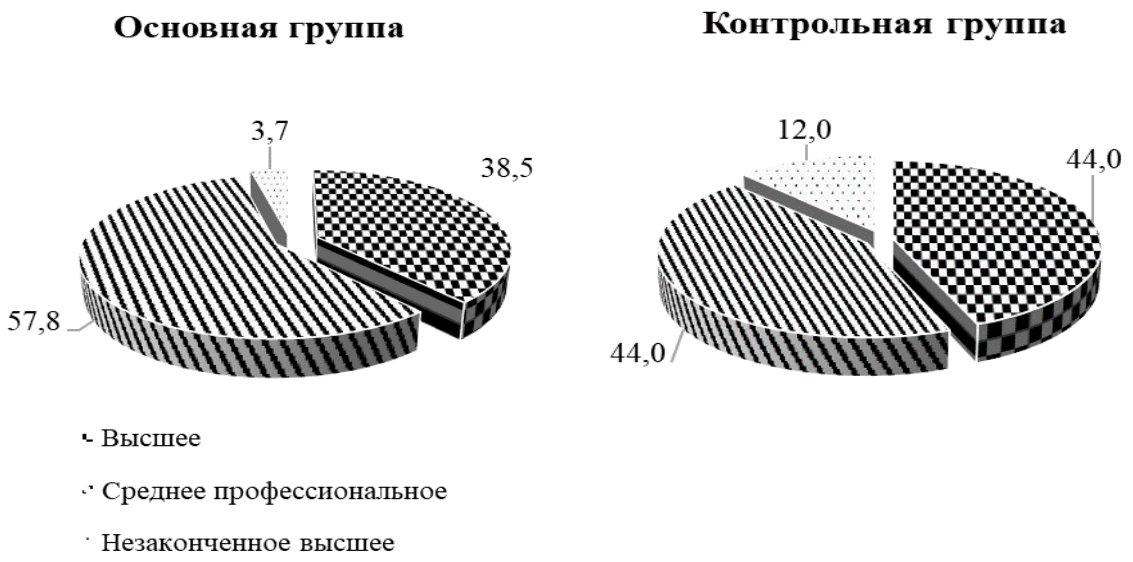

Рисунок 6 - Характеристика образовательного уровня мужчин (%)

Достоверно уровень образования не отличался в исследуемых группах, каждый второй мужчина имел высшее образование.

При анализе семейного положения в группах достоверных отличий выявлено не было (p>0,05) (табл. 9).

Таблица 9. Характеристика по семейному положению (%)

Возраст	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Зарегистрированный брак	102	68,0	22	64,7	18	72,0
Гражданский брак	48	32,0	12	35,3	7	28,0
Всего	150	100,0	34	100,0	25	100,0

Независимо от групп преобладало число женщин в зарегистрированном браке - каждая вторая и каждая третья – в «гражданском браке».

Обращает внимание, что наибольшее число супружеских пар проживали в городе, где не исключается неблагоприятная экологическая обстановка, негативно влияющая на течение основного заболевания (табл.10).

Таблица 10. Характеристика места проживания супружеских пар (%)

Возраст	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Город	126	84,0	25	73,5	18	72,0
Село	24	16,0	9	26,5	7	28,0
Всего	150	100,0	34	100,0	25	100,0

Анализируя состояние репродуктивного здоровья, следует указать, что средний возраст менархе у женщин в группах не отличается (основная 13,2±1,6, группа сравнения 13,3±1,2 и контрольная группа 13,1±1,1 лет) ($p>0,05$), при продолжительности менструального цикла соответственно 27,7±0,4, 27,2±1,2 и 28,7±0,4 дней ($p>0,05$) (табл.11).

Таблица 11. Характеристика менструального цикла пациенток (P±m)

Исследуемые параметры	Основная группа n=150	Группа сравнения n=34	Контрольная группа n=25
Возраст менархе, лет	13,2±1,6	13,3±1,2	13,1±1,1
Продолжительность цикла (дни)	27,7±0,4	27,2±1,2	28,7±0,4
Продолжительность менструального кровотечения (дни)	5,0±1,2	4,9±1,1	5,1±0,9
Альгодисменорея	30,7±1,1***	29,4±0,9***	12,0±1,1
Полименорея	13,3±0,8	11,8±1,5	-
Нормальный цикл	56,0±2,8***	58,8±1,8***	96,0±2,1

Примечание: достоверность различий показателей между основной и контрольной группой: *** – $p<0,001$

Длительность менструальных выделений в среднем составила в основной группе – 5,0±1,2, в группе сравнения – 4,9±1,1, в контрольной - 5,1±0,9 дней (p>0,05). Альгодисменорея у 46 (30,7%) пациенток основной группы и 10 (29,4%) группы сравнения, что достоверно чаще в 2,5 раза контрольной группы 3 (12,0%) (p<0,001). Следует отметить, что только у каждой второй женщины с бесплодием нормальный менструальный цикл, у каждой восьмой - обильные менструации, у каждой третьей были болезненные, сопровождающиеся нарушением общего состояния.

Весьма важное значение для прогноза причин бесплодия имеет начало сексуального опыта. Выявлено, что в основной группе - 98 (65,4%) и в группе сравнения 27 (79,4%) первый сексуальный опыт был в 16,7±0,5 лет в контрольной группе в 2 раза реже у 10 (40,0%)) (табл. 12). У пациенток основной и группы сравнения выявлена высокая сексуальная активность женщин 3,7±1,7 половых партнеров до зачатия.

Таблица 12. Начало половой жизни женщин (%)

Начало половой жизни	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
До 15 лет	4	2,7	2	2,9	1	4,0
16-18 лет	94	62,7	52	76,5	9	36,0
После 18 лет	52	34,6	14	20,6	15	60,0

Раннее начало сексуальной жизни (до 18 лет) и несколько половых партнеров в анамнезе – являются факторами риска на трубно-перитонеальное и маточное бесплодие в супружеской паре.

Исходы предыдущих беременностей представлены в таблице 13.

Анализ генеративной функции показал, что количество беременностей в основной и группе сравнения варьировало от 0 до 6 и составило в среднем на одну женщину 1,0±0,3; количество абортов - 1,9±0,3, из них

искусственных абортов - 0,2±0,1, неразвивающихся беременностей, в связи недостаточность лютеиновой фазы - 0,3±0,1, эктопической беременности - 0,1±0,05, количество родов - 0,1±0,07 (p>0,05).

Таблица 13. Исходы предыдущих беременностей (%)

Исход предыдущих беременностей	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Роды	10	6,7	4	11,7	11	44
Самопроизвольный аборт	6	4,0	1	2,9	-	-
Искусственный аборт	8	5,3	5	14,7	3	12
Неразвивающаяся беременность	4	2,7	2	5,9	-	-
Внематочная беременность	14	9,3	3	8,8	-	-
Всего	42	28,0	15	44,0	14	56,0

Следует отметить, что в основной группе только каждая 15-ая женщина имела в анамнезе роды, в группе сравнения каждая 8-ая, в то время как в контрольной группе каждая вторая имела ребенка. Важным моментом из анамнеза является наличие у каждой десятой женщины с бесплодием трубной беременности (14 (9,3%) основная группа), 3 (8,8%)) группа сравнения) и неразвивающейся беременности (4 (2,7%) и 2 (5,9%) соответственно), при отсутствии их в контрольной группе.

Искусственные и самопроизвольные аборты среди чаще встречались у женщин с бесплодием, однако достоверной разницы не выявлено (рисунок 7).

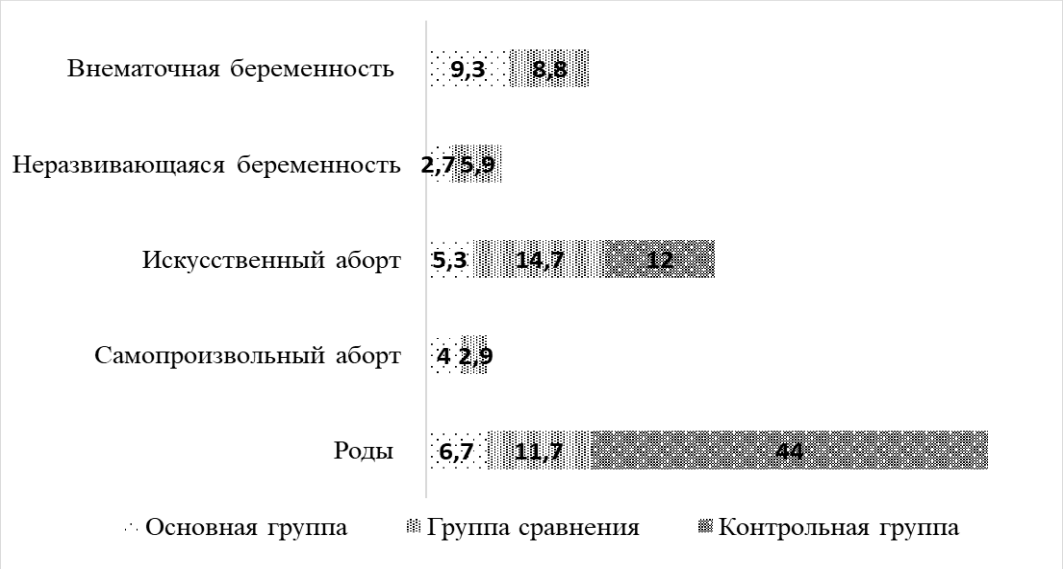

Рисунок 7 - Структура абортов исследуемых пациенток (%)

Нельзя исключить высокую частоту инфекций, передаваемых половым путем, как причину трубно-перитонеального бесплодия (табл. 14).

Таблица 14. Характеристика ИППП у обследуемых пациенток (P±m)

Заболевания	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Хламидийная инфекция	58	38,6	13	38,2	4	16,0
Уреаплазменная инфекция	22	14,6	4	11,7	6	24,0
Микоплазменная инфекция	24	16,0	5	14,7	1	4,0
Гонококковая инфекция	4	2,6	1	2,9	-	-
Кандидоз вульвы и вагины	46	30,6	11	32,3	6	24,0
Сифилис	2	1,3	1	2,9	-	-
Трихомоноз	10	6,6	2	5,8	-	-

Каждая третья пациентка с бесплодием перенесла хламидийную инфекцию, что в 2,5 раза чаще контрольной группы – 4 (16%). Важно отметить, что каждая шестая женщина страдала мико-уреаплазменной инфекцией как в основной группе, так и в группе сравнения.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Состояние соматического и репродуктивного здоровья обследуемых супружеских пар

В прегравидарном периоде для лечения патологии репродуктивной системы, необходимо оценить состояние соматического здоровья, в связи с чем проведен анализ соматических заболеваний женщин и мужчин, который позволил получить информацию о состоянии здоровья пациентов в исследуемых группах. Для анализа структуры заболеваемости по классам болезней мы использовали Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных с здоровьем десятого пересмотра (МКБ-10).

Таблица 15. Структура соматической патологии женщин (P±m)

Заболевания	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	38	25,3±4,6***##	4	11,7±2,6	2	8,0±2,1
- Анемии, связанные с питанием (D50 - D53)	26	17,3±2,9***###	2	5,8±1,1	2	8,0±2,1
- Пурпура и другие геморрагические состояния (D69)	12	8,0±2,1	2	5,8±1,1	1	4,0±1,4
Класс IV. Болезни эндокринной системы (E00-E90)	44	29,3±4,4#	14	41,1±3,1	-	-
- Гипотиреоз (E 03)	12	8,0±2,1	4	11,7±2,6	-	-
- Ожирение (E 66)	32	21,3±2,7#	10	29,4±1,7	-	-

Заболевания	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Класс VI. Болезни нервной системы (G00—G99) Другие заболевания и нарушения нервной системы (G90 до G99)	54	36,0±1,1***#	11	32,3±1,4***	1	4,0±1,4
- Нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу (G90.8)	54	36,0±1,1***#	11	32,3±1,4***	1	4,0±1,4
Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	70	46,6±1,9***###	7	20,5±2,3***	1	4,0±1,4
- Миопия (H52.1)	70	46,6±1,9***###	7	20,5±2,3***	1	4,0±1,4
Класс IX. Болезни системы кровообращения (I 00-I 99)	120	80,0±2,2***###	9	26,4±2,1***	2	8,0±2,1
- Артериальная гипертензия (I10- I 15)	30	20,0±3,1***	7	20,5±2,3***	1	4,0±1,4
- Артериальная гипотония (I 95)	12	8,0±2,1	2	5,8±1,1	1	4,0±1,4
- Пролапс митрального клапана (I 34.1)	24	16,0±2,9	-	-	-	-
- Болезни вен (I80-I89), геморрой (I 84)	54	36,0±1,1	-	-	-	-
Класс X. Болезни органов дыхания (J 00-J 99)	34	22,6±2,6***###	16	47,0±2,9***	2	8,0±2,1
-Хронический трахеобронхит (J 40)	16	10,6±0,8***###	8	23,5±1,6***	1	4,0±1,4
-Хронический тонзиллит(J 35)	18	12,0±1,1###	8	23,5±1,6***	-	-
Класс XI. Болезни органов пищеварения (K00-K93)	76	50,6±2,1***	17	50,0±4,3***	3	12,0±2,2
- ДЖВП (K82.8)	8	5,3±1,3	2	5,8±1,1	-	-
- Гастрит (K29)	26	17,3±2,9***#	10	29,4±1,7***	2	8,0±2,1
- Язвенная болезнь (K25, K26)	2	1,3±0,2	6	2,9±0,7	-	-

Заболевания	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
- Холецистит (К 81)	6	4,0±0,6	-	-	1	4,0±1,4
- Панкреатит (К 85)	4	2,6±0,1	1	2,9±0,7	-	-
- Аппендицит (К 35)	12	8,0±2,1	3	8,8±0,9	-	-
-Грыжи различной локализации (К40-К46)	18	12,0±1,1	-	-	-	-
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	114	76,0±3,3$^{###}$	4	11,7±2,6	-	-
- Дорсопатии (M40-M54)	114	76,0±3,3$^{###}$	4	11,7±2,6	-	-
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	48	32,0±2,1***$^{\#}$	13	38,2±1,1***	3	8,0±2,1
Цистит (N30)	8	5,3±1,3	3	8,8±2,2	-	-
Пиелонефрит (N11)	22	14,6±2,2**$^{###}$	9	26,4±2,1***	3	8,0±2,1
Аномалии развития почек (Q63)	6	4,0±0,6	1	2,9±0,7	-	-
Нефроптоз (N28.8)	12	8,0±2,1	-	-	-	-
Всего	598	398,6±2,5***$^{###}$	95	279,4±3,7***	27	108,0±0,9

Примечание: достоверность различий показателей между основной, сравнения и контрольной группой: ** – p<0,01, *** – p<0,001; между основной группой и сравнения: $^{\#}$ – p<0,05; $^{\#\#}$ – p<0,01, $^{\#\#\#}$ – p<0,001

При наличии признаков НДСТ у каждой пациентки с бесплодием в среднем 4,0 соматических заболеваний, что в 1,4 раз чаще, чем у пациенток без признаков НДСТ и в 3,6 раза - практически здоровых женщин (p<0,001).

В основной группе среди соматических заболеваний лидируют болезни системы кровообращения, составляя 80,0±2,2 на 100 обследуемых, тогда как в группе сравнения - 26,4±2,1, в контрольной группе – 8,0±2,1 на 100 обследуемых (p<0,001). Следует указать, что болезни вен 36,0±1,1 и пролапс митрального клапана 16,0±2,9 на 100 обследуемых зарегистрированы только у женщин с НДСТ. По данным литературы, при соединительнотканной дисплазии происходит снижение мышечной массы как в сердечной, так и глазодвигательной мускулатуре, формируя кардиоваскулярные и

офтальмологические нарушения [4]. Второе ранговое место занимают болезни костно-мышечной системы у женщин с соединительнотканной дисплазией, составляя 76,0±3,3, у пациенток без НДСТ - 11,7±2,6 на 100 обследуемых (p<0,001), у практически здоровых их нет. Третье - болезни системы пищеварения 50,6±2,1 на 100 обследуемых, такая же ситуация в группе сравнения 50,0±4,3, тогда как в контрольной группе в четыре раза реже - 12,0±2,2 (p<0,001). Особо следует выделить, что только в основной группе выявлены грыжи 12,0±1,1. Четвертое - болезни глаз, в частности, миопии 46,6±1,9 на 100 обследуемых, в группе сравнения в 2 раза реже - 20,5±2,3 (p<0,001). Пятое - болезни нервной системы, нейроциркуляторная дистония в основной - 36,0±1,1 и группе сравнения 32,3±1,4 на 100 обследуемых, тогда как в контрольной группе - 4,0±1,4 (p<0,001). Шестое - болезни мочеполовой системы, составляя 32,0±2,1, в группе сравнения 38,2±11,1 на 100 обследуемых, тогда как в контрольной группе 8,0±2,1(p<0,001). Следует указать, что нефроптоз выявлен только у женщин с НДСТ - 8,0±2,1 на 100 обследуемых. Седьмое - болезни эндокринной системы, среди которых у женщин с соединительнотканной дисплазией встречается ожирение у каждой пятой (21,3±2,7), тогда как у пациенток без НДСТ – у каждой третьей (29,4±1,7), в группе сравнения таких женщин нет.

Частота соматических заболеваний у мужчин в 2 раза реже, чем у женщин. На каждого мужчину в основной группе приходится по 2,1 соматическому заболеванию, тогда как в группе сравнения только по одному, в контрольной - только у каждого второго (табл. 16). Среди соматической патологии у мужчин с соединительнотканной дисплазией лидируют, как и у женщин, болезни системы кровообращения, составляя 62,2±1,2, в группе сравнения - 5,8±1,1 на 100 обследуемых (p<0,001).

Таблица 16. Структура соматической патологии мужчин (P±m)

Заболевания	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	-	-	-	-	-	-
- Анемии, связанные с питанием (D50 - D53)	-	-	-	-	-	-
- Пурпура и другие геморрагические состояния (D69)	-	-	-	-	-	-
Класс IV. Болезни эндокринной системы (E00-E90)	26	17,3±2,9	5	14,7±1,9	-	-
- Гипотиреоз (E 03)	6	4,0±0,6	1	2,9±0,7	-	-
- Ожирение (E 66)	20	13,3±1,8	4	11,7±2,6	-	-
Класс VI. Болезни нервной системы (G00—G99) Другие заболевания и нарушения нервной системы (G90 до G99)	34	22,6±2,6***	7	20,5±2,3***	2	8,0±2,1
-Нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу (G90.8)	34	22,6±2,6***	7	20,5±2,3***	2	8,0±2,1
Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	28	18,6±1,7***###	3	8,8±0,9	1	4,0±1,4
- Миопия (H52.1)	28	18,6±1,7***###	3	8,8±0,9	1	4,0±1,4
Класс IX. Болезни системы кровообращения (I 00-I 99)	94	62,2±1,2###	2	5,8±1,1	-	-
- Артериальная гипертензия (I10- I 15)	10	6,6±0,9	2	5,8±1,1	-	-
- Артериальная гипотония (I 95)	8	5,3±1,3	-	-	-	-

Заболевания	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
- Пролапс митрального клапана (ПМК) (I 34.1)	10	6,6±0,9	-	-	-	-
- Болезни вен (I80-I89), геморрой (I 84)	66	44,0±1,9	-	-	-	-
Класс X. Болезни органов дыхания (J 00-J 99)	18	12,0±1,1	4	11,7±2,6	2	8,0±2,1
-Хронический трахеобронхит (J 40)	12	8,0±2,1$^{\#}$	1	2,9±0,7	1	4,0±1,4
-Хронический тонзиллит (J 35)	6	4,0±0,6$^{\#}$	3	8,8±0,9	1	4,0±1,4
Класс XI. Болезни органов пищеварения (K00-K93)	68	45,3±2,2$^{\#\#\#}$	9	26,4±2,1	-	-
- ДЖВП (K82.8)	20	13,3±1,8$^{\#}$	3	8,8±0,9	-	-
-Язвенная болезнь (K25, K26)	4	5,3±1,3	1	2,9±0,7	-	-
- Гастрит (K29)	-	-	-	-	-	-
- Холецистит (K 81)	-	-	-	-	-	-
- Панкреатит (K 85)	-	-	-	-	-	-
- Аппендицит (K 35)	18	12,0±1,1	5	14,7±1,9	-	-
-Грыжи различной локализации (K40-K46)	22	14,6±2,2	-		-	-
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	34	22,6±2,6	1	2,9±0,7	-	-
- Дорсопатии (M40-M54)	34	22,6±2,6$^{\#\#\#}$	1	2,9±0,7	-	-
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	14	9,3±0,8	3	8,8±0,9	-	-
Цистит (N30)	-	-	-	-	-	-
Пиелонефрит (N11)	8	5,3±1,3$^{\#}$	3	8,8±0,9	2	8,0±2,1
Аномалии развития почек (Q63)	2	1,3±0,1	-	-	-	-
Нефроптоз (N 28.8)	4	2,6±0,1	-	-	-	-
Всего	316	210,6±4,8$^{***\#\#\#}$	34	100,0±2,6	12	48,0±0,9

Примечание: достоверность различий показателей между основной, сравнения и контрольной группой: *** – p<0,001; между основной группой и сравнения: $^{\#}$ – p<0,05, $^{\#\#\#}$ – p<0,001

Заболеваниями вен и геморроя (44,0±1,9), артериальной гипотонией (5,3±1,3), ПМК (6,6±0,9) страдают только мужчины основной группы. Второе ранговое место занимают болезни системы пищеварения и составляют 45,3±2,2 на 100 обследуемых, достоверно чаще встречаются в основной группе по отношению к группе сравнения – 26,4±2,1 ($p<0,001$). Лидирующим заболеванием является ДЖВП 13,3±1,8 на 100 обследуемых мужчин с НДСТ, тогда как в группе без НДСТ - 8,8±0,9 ($p<0,05$). У пациентов с соединительнотканной дисплазией зарегистрированы грыжи различной локализации 14,6±2,2 на 100 обследуемых. Третье - поделили болезни нервной системы (нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу) и костно-мышечной системы 22,6±2,6 на 100 обследуемых мужчин с соединительнотканной дисплазией ($p<0,001$). Четвертое - болезни глаз 18,6±1,7, в контрольной группе - 8,8±0,9, в группе сравнения - 4,0±1,4 на 100 обследуемых ($p<0,001$). Пятое - болезни эндокринной системы 17,3±2,9 на 100 обследуемых. Следует указать, что каждый восьмой мужчина основной и группы сравнения страдает ожирением (13,3±1,8 и 11,7±2,6 соответственно). Следует указать, что у практически здоровых мужчин отсутствовали болезни крови и кровообращения, ЖКТ, костно-мышечной и мочеполовой систем.

Проведен анализ заболеваний женской репродуктивной системы (табл.17). По результатам комплексной оценки заболеваний репродуктивной системы установлено, что на одну женщину с бесплодием на фоне соединительнотканной дисплазии приходится 2,3 гинекологических заболеваний, тогда как в контрольной группе только каждая вторая имела проблему по гинекологии.

Таблица 17. Структура гинекологических заболеваний у обследуемых женщин (P±m)

Заболевания	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Класс II. Новообразования (C00 - D48)	14	9,3±0,9	3	8,8±0,9	-	-
• Доброкачественные новообразования: миома матки (D25)	14	9,3±0,9	3	8,8±0,9	-	-
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00 - E90)	48	32,0±2,1	11	32,3±1,4	-	-
• Нарушения других эндокринных желез (E20—E35) Дисфункция яичников(E28)	48	32,0±2,1	11	32,3±1,4	-	-
- Синдром поликистоза яичников (E28.2)	26	17,3±3,8	6	17,6±3,1	-	-
- Первичная яичниковая недостаточность (E28.3)	22	14,6±2,8	5	14,7±0,9	-	-
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (N00—N99)	314	209,3±4,8$^{***###}$	56	164,7±4,6***	12	48,0±2,6
Воспалительные болезни женских тазовых органов (N70—N77)	150	100,0±3,6$^{###***}$	26	76,4±2,4***	6	24,0±3,1
• Сальпингит и оофорит (N70)	62	41,3±4,2$^{***\#}$	9	26,4±4,1***	3	12,0±2,2
- Хронический сальпингит и оофорит, гидросальпинкс (N70.1)	62	41,3±4,2$^{***\#}$	9	26,4±4,1***	3	12,0±2,2
• Воспалительная болезнь матки, кроме шейки матки (N71)	46	30,6±3,1$^{\#}$	8	23,5±1.6	-	-
- Хроническая воспалительная болезнь матки (N71.1)	46	30,6±3,1$^{\#}$	8	23,5±1.6	-	-

Заболевания	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34		Контрольная группа n=25	
	абс. ч	P±m	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
• Воспалительная болезнь шейки матки: цервицит, эндоцервицит (N72)	12	8,0±2,7	2	5,8±1,1	1	4,0±1,4
• Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы (N76)	30	20,0±1,7***	7	20,5±2,3***	2	8,0±2,1
- Вагинит (N76.0-N76.1)	30	20,0±1,7	7	20,5±2,3***	2	8,0±2,1
Невоспалительные болезни женских половых органов (N80—N98)	132	88,0±4,2***	30	88,2±3,8***	6	24,0±3,1
• Эндометриоз (N80)	36	24,0±3,4	7	20,5±2,3	-	-
• Выпадение женских половых органов (N81)	14	9,3±0,9	-	-	-	-
- Уретроцеле, цистоцеле (N81.1) - несостоятельность мышц тазового дна (N81.8)	14	9,3±0,9	-	-	-	-
Невоспалительные болезни яичника, маточной трубы (N83)	24	16,0±2,9***	6	17,6±3,1***	1	4,0±1,4
- Кисты яичника (N83.0 - N83.2)	16	10,6±1,9**	4	11,7±2,6**	1	4,0±1,4
- Апоплексия яичника (N83)	8	5,3±1,8	2	5,8±1,1	-	-
Полип женских половых органов(N84)	22	14,6±2,8	5	14,7±0,9	-	-
Другие невоспалительные болезни матки, за исключением шейки матки (N85)	36	24,0±3,4	8	23,5±1.6	-	-
- Железистая гиперплазия эндометрия (N85.0)	26	17,3±3,8	6	17,6±3,1	-	-
- Внутриматочные синехии (N85.6)	10	6,6±0,8	2	5,8±1,1	-	-
Всего	344	229,3±4,8***###	70	205,8±5,6***	12	48,0±0,9

Примечание: достоверность различий показателей между основной, сравнениях контрольной группой: ** – p<0,01, *** – p<0,001; между основной группой и сравнения: # – p<0,05, ### – p<0,001

Независимо от группы первое ранговое место занимают воспалительные заболевания придатков (основная группа 41,3±4,2, группа сравнения - 26,4±4,1 на 100 обследуемых), частота их достоверно выше (в три раза) в основной группе по отношению контрольной группе - 12,0±2,2 на 100 обследуемых женщин (p<0,001). Особенно у женщин с бесплодием на фоне НДСТ (100,0±3,6) по отношению к пациенткам без нее (76,4±2,4) (p<0,001). Достоверно чаще у пациенток (41,3±4,2) с соединительнотканной дисплазией выявлены хронический сальпингит и оофорит с формированием гидросальпинксов, в сравнении с женщинами (26,4±4,1) без признаков НДСТ (p<0,05). Второе - болезни, связанные с эндокринными нарушениями в гинекологии, в частности дисфункция яичников, не зависимо от группы 32,0±2,1 на 100 обследуемых, в группе сравнения – воспалительные заболевания влагалища (вагинит) 8,0±2,1 на 100 обследуемых. Каждая третья пациентка с бесплодием, имеет комплекс гормональных нарушений, ведущих к нерегулярной овуляции или ее отсутствию (синдром поликистоза яичников, первичная яичниковая недостаточность), однако, достоверных отличий у пациенток с бесплодием выявлено не было (p>0,05). Третье - хронические заболевания матки. Достоверно чаще хронический эндометрит формировался у пациенток основной группы (30,6±3,1), в группе сравнения - (23,5±1,6) (p<0,05). Четвертое - поделили невоспалительные заболевания матки (железистая гиперплазия, внутриматочные синехии) и генитальный эндометриоз, между тем, достоверных отличий среди исследуемых групп с инфертильностью не было (p>0,05), тогда как в контрольной группе женщины не страдали эндометриозом. Пятое - воспалительные болезни влагалища у каждой пятой пациентки в основной группе 30 (20,0±1,7), в контрольной группе 7 (20,5±2,3), в группе сравнения – 2 (8,0±2,1) на 100 обследуемых (p<0,001). Шестое - принадлежит невоспалительным

заболеваниям яичника (кисты яичника, апоплексия яичника). У каждой шестой пациентки с бесплодием встречаются кисты яичников (p>0,05), в сравнении с практически здоровыми (p<0,001). Седьмое - полипы женских половых органов у женщин с бесплодием на фоне НДСТ 14,6±2,8 и без нее - 14,7±0,9 (p>0,05). Восьмое - доброкачественные новообразования - миома матки. У каждой десятой пациентки с бесплодием в анамнезе миома матки, однако, достоверных отличий среди пациенток с НДСТ и без признаков НДСТ выявлено не было (p>0,05). Девятое - принадлежит несостоятельности мышц тазового дна - 6,4±0,7 на 100 обследуемых. Важно указать, что каждая десятая пациентка с бесплодием и соединительнотканной дисплазией страдает несостоятельностью мышц тазового дна (9,3±0,9 на 100 обследуемых), тогда как у женщин без патологии соединительной ткани данной патологии не выявлено.

Нами выявлена высокая частота первичного бесплодия, при соединительнотканной дисплазии 108 (72%) (табл. 18).

Таблица 18. Структура бесплодия (%)

Заболевания	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Первичное	108	72,0	19	55,9
Вторичное	42	28,0	15	44,1
Итого	150	100,0	34	100,0

В основной группе вторичное бесплодие встречается у каждой третьей пациентки (рисунок 8). Анализируя, предыдущие беременности у пациенток с вторичным бесплодием, следует указать, что наиболее часто у них были внематочные беременности.

Основная группа Контрольная группа

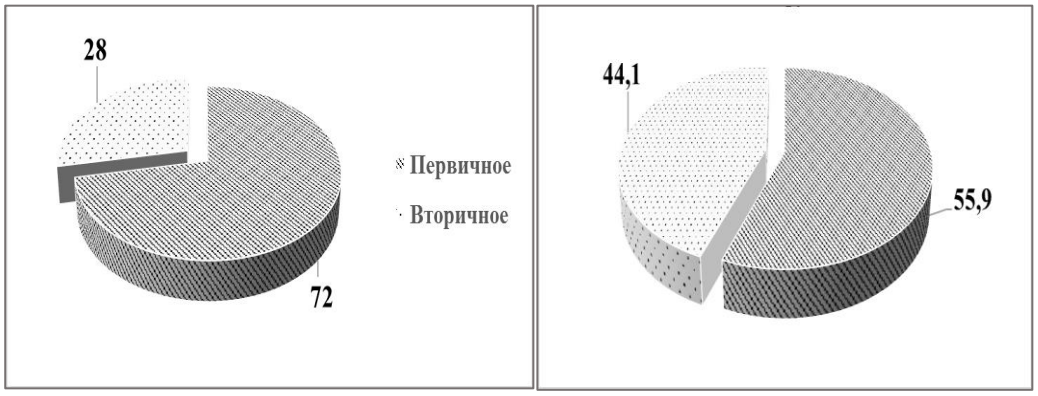

Рисунок 8 - Структура бесплодия (%)

У 64 % пациенток независимо от группы исследования, длительность бесплодия была более 5 лет (табл. 19).

Таблица 19. Длительность бесплодия у исследуемых супружеских пар (%)

Длительность бесплодия	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1 – 5 лет	54	36,1	12	35,2
6 – 10 лет	76	50,6	17	50,1
11 лет и более	20	13,3	5	14,7

Каждая вторая супружеская пара занимается вопросами бесплодия в течении 6 – 10 лет, каждая третья – 1 – 5 лет, каждая седьмая - 11 и более лет.

Таким образом, каждая вторая супружеская пара инфертильна в течении 6 – 10 лет, лидирует первичное бесплодие у супругов с проблемами соединительной ткани (рисунок 9).

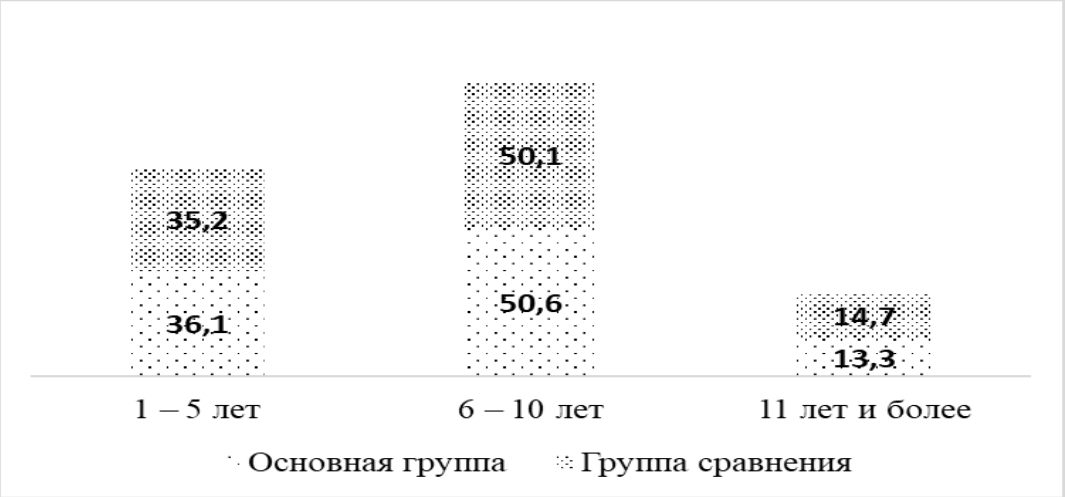

Рисунок 9 - Характеристика длительности бесплодия в группе наблюдения (%)

Основными причинами бесплодия являлись: трубно-перитонеальный фактор, бесплодие, ассоциированное эндометриозом I, II стадии, эндокринный фактор, связанный с отсутствием овуляции (таб. 20).

Таблица 20. Распределение факторов бесплодия (%)

Фактор бесплодия	Основная группа n=150		Группа сравнения n=34	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Трубно-перитонеальный фактор	82	54,7	18	52,9
Бесплодие, ассоциированное эндометриозом I, II стадии	20	13,3	5	14,7
Эндокринное бесплодие, связанное с отсутствием овуляции	48	32,0	11	32,4
Итого	150	100,0	34	100,0

В исследуемых группах у каждой второй пациентки диагностирован трубно-перитонеальное бесплодие (в основной - 82 (54,7%), группе сравнения - 18 (52,9%) пациенток), у каждой третьей - эндокринное бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (в основной - 48 (32,0%), в группе сравнения - 11(32,4%) пациенток), у каждой седьмой - бесплодие, ассоциированное эндометриозом I, II стадии (в основной - 20 (13,3%), в

группе сравнения – 5 (14,7%) пациенток). Статистически значимой разницы между факторами бесплодия в исследуемых группах нет. Лидирующее место принадлежит трубно-перитонеальному фактору.

3.2 Особенности психоэмоционального состояния и качества жизни в бесплодном браке при НДСТ

Было изучено психоэмоциональное состояние 184 супружеских пар с бесплодием, вступающих в программу ЭКО. Проведено тщательное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, социальное исследование методом активного анкетирования супружеской пары по тестам Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина с оценкой уровня личностной и ситуативной тревожности, по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), по опроснику САН, а также оценивали качество жизни по оценке физического и психологического компонента здоровья женщин и мужчин по анкете оценки качества жизни SF-36.

По тесту Ч.Д. Спилбергера - Ю.Л. Ханина проведено дифференцированное измерение тревожности, как личностное свойство, так и как состояние, связанное с текущей ситуацией [2]. Личностная тревожность характеризует индивидуальную степень подверженности человека к стрессам. Ситуативная тревожность позволяет определить интенсивность воздействия тревоги. Показатели тревожности оценивали по бальной системе (меньше 30 баллов – низкий уровень тревожности, от 30 до 44 – умеренная, 45 и более - высокая) (табл. 21).

У женщин с бесплодием на фоне соединительнотканной дисплазией происходит усугубление психовегетативных нарушений, что подтверждается нашим исследованием. Выявлена достоверно высокая личностная тревожность у женщин с НДСТ в среднем 47,7 ± 0,9 баллов, чем у пациенток без нее (42,3 ± 1,1) ($p<0,001$).

Таблица 21. Характеристика психоэмоционального состояния обследуемых пар (Тест Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина) (P ± m)

Показатель теста	Основная группа n = 150		Группа сравнения n = 34	
	Женщины n = 150	Мужчины n = 150	Женщины n = 34	Мужчины n = 34
Личностная тревожность	47,7 ± 0,9***	40,0 ± 1,1	42,3 ± 1,1	38,2 ± 0,8
Ситуативная тревожность	48,7 ± 1,2***	45,3 ± 0,8***	37,0 ± 0,7	35,2 ± 1,6

Примечание: достоверность различий показателей между основной группой и группой сравнения: *** – p<0,001

Личностная тревожность у женщин с НДСТ проявлялась тревогой за своё будущее (30%), страхом перед отрицательным результатом лечения (62%), сниженным настроением и плаксивостью (8%). Психологический тест у мужчин с НДСТ и без НДСТ выявил высокий уровень личностной тревожности у каждого седьмого мужчины. В группе с длительностью бесплодия более 11 лет у каждого второго мужчины диагностирован высокий уровень личностной и ситуативной тревожности. У мужчин с НДСТ диагностирована умеренная личностная тревожность (40,0 ± 1,1), мужчины без НДСТ более спокойны (38,2 ± 0,8) (p>0,05). По данным теста Ч.Д. Спилбергера - Ю.Л. Ханина, выявлена умеренная личностная тревожность у женщин и мужчин без НДСТ, показатели статистически не отличались и составили 42,3 ± 1,1 и 38,2 ± 0,8 соответственно (p>0,05).

Ситуативная тревожность возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию. Пусковым механизмом высокого уровня проявления ситуативной тревожности у супругов с НДСТ являлись циклы ВРТ. Ситуативная тревожность у женщин с НДСТ 48,7 ± 1,2 баллов достоверно отличалась от таковой без НДСТ (37,0 ± 0,7) (p<0,001); у мужчин соответственно 45,3 ± 0,8 и 35,2 ± 1,6 баллов (p<0,001).

Чаще всего проявление тревожно-депрессивных состояний у женщин с бесплодием характеризовалось сниженным настроением, а также появлением страхов и неуверенности в наступлении беременности (табл. 22).

Высокий уровень тревоги обусловлен причиной низкой вероятности наступления беременности, что согласуется с результатами исследования Кулакова В.И. (2007). [75]. Достоверно выше уровень тревоги и депрессии у женщин с НДСТ (9,3±1,2 и 8,8 ± 0,9 соответственно) в сравнении с женщинами без нее (6,0 ± 0,4 и 5,6 ± 0,8 соответственно) ($p<0,001$). Уровень тревоги и депрессии достоверно выше у мужчин с соединительнотканной дисплазией и составляет 8,7 ± 0,8 и 9,4 ± 0,7 баллов соответственно ($p<0,001$).

Таблица 22. Характеристика показателей по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) (P ± m)

Показатель теста	Основная группа n = 150		Группа сравнения n = 34	
	Женщины n = 150	Мужчины n = 150	Женщины n = 34	Мужчины n = 34
Уровень тревоги	9,3 ± 1,2**	8,7 ± 0,8***	6,0 ± 0,4	5,1 ± 0,5
Уровень депрессии	8,8 ± 0,9***	9,4 ± 0,7***	5,6 ± 0,8	4,7 ± 1,1

Примечание: достоверность различий показателей между группами основной и сравнения: ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$

Депрессивный компонент, по-видимому, является отражением особенности реагирования пациента во время лечения бесплодия и зависит от типа личности. Установлена прямая корреляционная зависимость умеренной связи ($R=0,33$ $p<0,05$) между длительности бесплодия и уровнем депрессии у женщин и у мужчин ($R=0,28$ $p<0,05$).

При оценке качества жизни обращает внимание, что все показатели шкал опросника SF-36 несколько снижены (таб. 23).

При исследовании оценки качества жизни физический компонент здоровья (PH) у женщин основной группы составил 55,2±0,5, что достоверно ниже, чем у пациенток группы сравнения – 66,6±0,6 баллов (p<0,001). У мужчин с НДСТ качество физического состояния достоверно снижено 56,4±0,6 баллов в сравнении с мужчинами, не имеющих патологию соединительной ткани - 67,0±0,3 (p<0,001). Оценивая, ролевое функционирование (RP), то есть влияние физического состояния на повседневную деятельность, выявлено снижение активности у женщин с НДСТ в среднем до 87,9±1,3, в сравнении с женщинами без нее - 91,9±1,4 баллов (p<0,05). Психологический компонент здоровья у пациенток основной группы соответствовал в среднем 50,4±0,9, контрольной группы - 62,0±0,9, у мужчин соответственно 52,4±0,7 и 61,5±0,6 баллов (p<0,001). Достоверно ниже качество общего состояния здоровья у пациенток с НДСТ (p<0,001). У мужчин статистически не значимо (p>0,05).

Оценивая влияние ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), выявлено снижение активности в повседневной деятельности у женщин основной группы в среднем до 76,3±2,3 балла, так как и жизненной активности 67,6±1,4, (p<0,001). У мужчин с соединительнотканной дисплазией выявлено снижение активности в повседневной деятельности в следствие эмоционального состояния в среднем до 68,4±2,3, у пациентов без НДСТ - 86,2±2,3 баллов (p<0,001). У пациенток с соединительнотканной дисплазией изменения и с компонентом социального функционирования до 63,0±1,7 (p<0,001). Следует обратить внимание, что у мужчин основной группы также на фоне ситуации в семье достоверно было снижено социальное функционирование в среднем 64,3±1,4 (p<0,001).

Таблица 23. Характеристика качества жизни супружеских пар (P±m)

Показатель теста	Основная группа n = 150		Группа сравнения n = 34	
	Женщины n = 150	Мужчины n = 150	Женщины n = 34	Мужчины n = 34
Физический компонент здоровья:	55,2±0,5***	56,4±0,6***	66,6±0,6	67,0±0,3
Физическое функционирование (PF)	82,6±1,6***	84,8±1,4***	93,8±1,8	93,6±1,1
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	87,9±1,3*	89,5±1,7	91,9±1,4	89,7±0,6
Интенсивность боли (BP)	78,2±1,3***	76,2±1,8***	87,5±1,5	88,6±1,7
Общее состояние здоровья (GH)	78,2±0,9***	79,8±1,0	100,0±1,2	80,4±1,5
Психологический компонент здоровья:	50,4±0,9***	52,4±0,7***	62,0±0,9	61,5±0,6
Психическое здоровье (MH)	60,9±1,5***	65,6±1,7***	78,0±1,7	73,0±1,4
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	76,3±2,3***	68,4±2,3***	92,1±1,4	86,2±2,3
Социальное функционирование (SF)	63,0±1,7***	64,3±1,4***	84,5±1,7	82,3±1,7
Жизненная активность (VT)	67,6±1,4***	72,7±1,6	71,0±0,8	73,6±1,9

Примечание: достоверность различий показателей между группами основной и сравнения: * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001

Таким образом, тревожно-депрессивные состояния чаще встречаются у женщин с соединительнотканной дисплазией. Личностная и ситуативная тревожности женщин проявлялась тревогой за своё будущее, страхом перед отрицательным результатом лечения. У мужчин психоэмоциональные нарушения проявляются реакцией на ситуацию. Особо следует уделить внимание, что у супругов с НДСТ серьезно страдает качество жизни.

ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Совместно с терапевтом было проведено клиническое обследование семейной пары, включающееся в себя уточнение жалоб, сбор наследственный и семейный анамнез, фенотипическое и физикальное обследование. У 150 женщин и у 150 мужчин была оценена частота встречаемости признаков соединительнотканной дисплазии в супружеской паре, из которых наиболее часто встречающиеся приведены в таблице 25.

Таблица 25. Распространенность признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (%)

Показатель	Основная группа n = 150					
	Женщины n = 150			Мужчины n = 150		
	абс. ч.	%	ранг	абс. ч.	%	ранг
Астеническое телосложение	68	45,3	IV	90	60,0	I
Варикозное расширение вен нижних конечностей	32	21,3	IX	28	18,6	VIII
Нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу	54	36,0	V	34	22,6	VII
Геморрой	22	14,6	XII	38	25,3	V
Гипермобильность суставов	38	25,3	VIII	42	28,0	IV
Грыжи в детстве	24	16,0	XI	36	24,0	VI
Грыжи различной локализации	18	12,0	XIII	22	14,6	X
Деформация позвоночника	72	48,0	II	46	30,6	III
ДЖВП	8	5,3	XVI	20	13,3	XI
Дорсопатии	114	76,0	I	34	22,6	VII

Показатель	Основная группа n = 150					
	Женщины n = 150			Мужчины n = 150		
	абс. ч.	%	ранг	абс. ч.	%	ранг
Нарушение прикуса	18	12,0	XIII	18	12,0	XII
Нефроптоз	12	8,0	XIV	4	2,6	XVI
Патология зубов	10	6,6	XV	12	8,0	XII
Патология органов зрения	70	46,6	III	28	18,6	VIII
Патология стопы	40	26,6	VII	52	34,6	II
Повышенная растяжимость кожи	52	34,6	VI	24	16,0	IX
Приходящие суставные боли	24	16,0	XI	8	5,3	XV
Пролапс митрального клапана	24	16,0	XI	10	6,6	XIII
Хронический гастродуоденит	26	17,3	X	8	5,3	XIV

На каждую пациентку приходилось по 4,9, на каждого мужчину - 3,7 признаков соединительнотканной дисплазии. Следует указать, что у каждой второй женщины выявлена патология зрения и у каждой третьей проблемы в сосудистой системе. Среди мужчин с наличием НДСТ лидируют также нарушения опорно-двигательной системы, преимущественным поражением стопы 52 (34,6%). У каждого второго патология сосудистой системы. У пациенток самым распространенным признаком соединительнотканной дисплазии являются дорсопатии 114 (76%), тогда как у мужчин – астеническое телосложение 90 (60%). На втором ранговом месте нарушения опорно-двигательного аппарата преимущественно с деформацией позвоночника 72 (48,0%), у пациентов на втором ранговом месте патология стопы 52 (34,6%). На третьем - патология зрения у 70 (46,6%) женщин, деформация позвоночника у 46 (36,0%) мужчин. На четвертом –

астеническое телосложение у 68 (45,3%) пациенток, гипермобильность суставов у 42 (28,0%) мужчин. На пятом - у каждой третьей женщины выявлена нейроциркуляторная дистония, у 38 (25,3%) мужчин геморрой. На шестом - повышенная растяжимость кожи у 52 (34,6%) женщин, у 36 (24,0%) мужчин грыжи в детстве. На седьмом - у 40 (26,6%) пациенток патология стопы, тогда как у 34 (22,6%) пациентов нейроциркуляторная дистония. На восьмом - у 38 (23,5%) женщин – гипермобильность суставов и у 28 (18,6%) мужчин варикозное расширение вен. На девятом - варикозное расширение вен у 32 (21,3%) пациенток, у 24 (16,0%) пациентов повышенная растяжимость кожи. На десятом - у 26 (17,3%) женщин хронический гастродуоденит, у 22 (14,6%) мужей – грыжи различной локализации. На одиннадцатом – у 24 (16,0%) женщин наличие грыж в детстве, приходящие суставные боли и пролапс митрального клапана, тогда как у 20 (13,3%) мужчин дискинезия желчевыводящих путей. На двенадцатом - проблемы с геморроем у 22 (14,6%) пациенток, у 18 (12,0%) мужчин нарушения прикуса. На тринадцатом месте - у 18 (12,0%) женщин грыжи различной локализации, у 10 (6,6%) мужчин пролапс митрального клапана.

Соединительнотканную дисплазию классифицировали по степени тяжести (табл. 24).

Таблица 24. Классификация НДСТ по степени тяжести (%)

Показатель	Основная группа n = 150					
	Группа женщин n = 150			Группа мужчин n = 150		
	Степень тяжести			Степень тяжести		
	I	II	III	I	II	III
По степени выраженности фенотипических признаков НДСТ по Т.Ю.Смольновой	89 (59,3%)	61 (40,7%)	0	68 (45,3%)	82 (56,7%)	0
По степени тяжести НДСТ по клиническим маркерам Т.И.Кадуриной	67 (88,0%)	18 (12,0%)	0	116 (77,3%)	34 (22,7%)	0

По степени выраженности фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии по Т.Ю. Смольновой (2003) у 89 (59,3%) пациенток выявлена НДСТ легкой степени, у 61 (40,7%) – средней степени, у 68 (45,3%) мужчин диагностирована легкая и у 82 (56,7%) средняя степень тяжести. По степени тяжести диспластического процесса в соответствии с шкалами значимости клинических маркеров, разработанных Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009): 67 (88,0%) пациенток имели легкую, 18 (12,0%) – умеренную степень тяжести, соответственно мужчин 116 (77,3%) – легкую, 34 (22,7%) – среднюю степень.

Таким образом, при сравнении клинической характеристики было выявлены существенные отличия при анализе экстрагенитальной патологии: так, у пациенток с соединительнотканной дисплазией достоверно чаще встречалась дорсопатия, болезни системы кровообращения, у мужчин - нарушения опорно-двигательной системы, с преимущественным поражением стопы и болезни системы кровообращения. В супружеской паре преобладали фенотипические проявления НДСТ со стороны опорно-двигательного аппарата.

Следует отметить, что универсальность соединительнотканного дефекта при НДСТ предполагает разнообразие висцеральных изменений (табл. 26).

Среди висцеральных фенотипических признаков НДСТ первое ранговое место занимали мягкие уши у 84 (56,0%) женщин, у 90 (60,0%) мужчин преобладало астеническое телосложение. Второе - миопия у 70 (46,6%) женщин, тогда как у 88 (58,6%) мужчин мягкие уши. Третье - астеническое телосложение у 74 (45,5%) женщин и у 42 (26,5%) мужчин гипермобильность суставов. Четвертое - гипермобильность суставов – у 34 (22,6%) у пациенток и у 38 (25,3%) мужчин геморрой.

Таблица 26. Характеристика висцеральных фенотипических признаков НДСТ у женщин и мужчин (%)

Показатель	Основная группа n = 150					
	Женщины n = 150			Мужчины n = 150		
	абс. ч.	%	ранг	абс. ч.	%	ранг
Мягкие уши	84	56,0	I	88	58,6	II
Миопия	70	46,6	II	28	18,6	V
Астеническое телосложение	74	45,3	III	90	60,0	I
Гипермобильность суставов	34	22,6	IV	42	26,5	III
Варикозное расширение вен нижних конечностей	32	21,3	V	28	18,6	V
Пролапс митрального клапана	24	16,0	VI	10	6,6	VII
Геморрой	22	14,6	VII	38	25,3	IV
Несостоятельность мышц тазового дна	14	9,3	VIII	-	-	-
ДЖВП	8	5,3	IX	20	7,5	VI

На пятом ранговом месте было варикозное расширение вен нижних конечностей у 28 (18,6%) мужчин и у 32 (21,3%) женщин. На шестом - ПМК у 24 (16,0%) пациенток и у 20 (7,5%) мужчин ДЖВП. Мужчины с НДСТ чаще характеризовались астеническим телосложением (60,0%), чем женщины (45%). Обращает внимание, что у женщин с соединительнотканной дисплазией в 2,5 раза чаще выявлена патология зрения 70 (46,6%), чем у мужчин 28 (17,7%), ПМК у женщин 24 (16,0%) и у мужчин 10 (6,0%) и нефроптоз соответственно 12 (8,0%) и 4 (2,6%). В три раза чаще 26 (17,3%) женщины страдали хроническим гастродуоденитом в сравнении с мужчинами 8 (5,3%). Проблемы с геморроем в два раза чаще были у мужчин 38 (25,3%), чем у женщин 22 (14,6%).

Частота локомоторных фенотипических признаков по полу в супружеской паре не отличается (табл. 27).

Таблица 27. Характеристика локомоторных фенотипических признаков НДСТ у женщин и мужчин (%)

Показатель	Основная группа n = 150					
	Женщины n = 150			Мужчины n = 150		
	абс. ч.	%	ранг	абс. ч.	%	ранг
Сколиоз	70	46,7	I	40	26,6	II
Деформация грудной клетки	2	1,3	V	6	4,0	V
Плоскостопие	40	26,6	II	52	34,6	I
Нарушение прикуса	18	12,0	III	18	12,0	III
Патология зубов	10	6,6	IV	12	8,0	IV

Нами выявлено, проблема с опорно-двигательной системой чаще у женщин - 120 (80,0%), чем у мужчин 98 (65,3%). Каждая третья женщина с НДСТ (62 (41,3%)) это состояние связывала с физической активностью. При том у первых преобладало поражение позвоночника 62 (41,3%), у вторых – стопы 52 (34,6%). Проблема с зубами оставалась актуальной для обоих супругов.

Кожный фенотипический признак НДСТ чаще выявлен у женщин (табл.28).

Среди кожных фенотипических признаков НДСТ превалировала у женщин (48 (32,0%)) повышенная растяжимость кожи, которая встречалась в два раза чаще, чем у мужчин (24 (15,1%)). У мужчин лидирующим признаком кожных проявлений соединительнотканной дисплазии являлись грыжи в детстве (36 (24,0%).

Таблица 28. Характеристика кожных фенотипических признаков НДСТ у женщин и мужчин (%)

Показатель	Основная группа n = 150					
	Женщины n = 150			Мужчины n = 150		
	абс. ч.	%	ранг	абс. ч.	%	ранг
Повышенная растяжимость кожи	48	32,0	I	24	15,1	II
Тонкая ранимая кожа	32	23,1	II	20	13,3	IV
Грыжи различной локализации	18	12,0	V	22	14,6	III
в том числе грыжи после операций	10	6,6	VI	12	8,0	VI
Грыжи в детстве	24	16,0	III	36	24,0	I
Атрофические рубцы	20	13,3	IV	16	10,6	V

Таким образом, в супружеской паре преобладала I степень тяжести НДСТ. Из висцеральных фенотипических признаков у женщин преобладали мягкие уши (56,0%), миопия (46,6%), астеническое телосложение (45,3%), у мужчин – астеническое телосложение (60,0%), мягкие уши (58,6%), гипермобильность суставов (26,5%); из локомоторных – у женщин преобладал сколиоз (46,7%) и плоскостопие (26,6%), у мужчин плоскостопие (34,6%), сколиоз (26,6%); ведущими кожными признаками – у женщин была повышенная растяжимость кожи (32,0%), у мужчин грыжи в детстве (24,0%).

ГЛАВА 5. ЗАВИСИМОСТЬ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНОВ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИНКА И МАГНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ

Учитывая влияние цинка и магния на качество соматического и репродуктивного здоровья у женщин соединительнотканной дисплазией и бесплодием, мы изучали концентрацию магния и цинка в фолликулярной жидкости и сыворотке крови в день овуляции (пункция фолликулов) у пациенток с бесплодием. Основная группа - 150 пациенток с бесплодием на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани с разной степенью выраженности, перед программой ЭКО с использованием случайного конвертного метода исследования, разделена на две подгруппы наблюдения: I подгруппа – 70 пациенток, которым проведена усовершенствованная прегравидарная подготовка органической солью магния (Магнерот) в дозе 500 мг 3 раза в сутки и препаратом цинка (Цинкит) по 1 драже (10 мг) 2 раза в день натощак ежедневно в течение от трех до шести месяцев до программы и в течение программы ЭКО и ПЭ. II подгруппа – 80 пациенток, которым проведена базовая программа ЭКО и ПЭ.

По результатам исследования концентрации магния в сыворотке крови у пациенток с бесплодием независимо от патологии соединительной ткани достоверно в группах не отличалась ($p>0,05$) (табл. 29).

Концентрация магния в исследуемых группах в среднем была от 0,82 ммоль/л до 0,84 ммоль/л. Достоверных отличий в концентрации ионов магния в сыворотке крови в группах не получено ($p>0,05$).

Таблица 29. Концентрация ионов магния и цинка в сыворотке крови в овуляторную фазу (M±m)

Показатель	Основная группа (n = 150)		Группа сравнения (n = 34)	Контрольная группа (n = 25)
	I подгруппа (n = 70)	II подгруппа (n = 80)		
Уровень магния ммоль/л	0,83±0,02	0,82±0,06	0,83±0,02	0,84±0,02
Уровень цинка мкмоль/л	12,9±0,8$^{\#\#\#***}$	9,6±0,2***	11,8±0,2	12,0±0,6

Примечание: достоверность различий показателей между основной и другими группами: *** – p<0,001; между подгруппами до и после лечения: ### – p<0,001

Концентрация цинка в исследуемых группах в сыворотке крови в среднем была от 9,6 мкмоль/л до 12,9 мкмоль/л. Концентрация цинка в сыворотке крови у пациенток основной группы 9,6±0,2 мкмоль/л была достоверно ниже по отношению к пациенткам группы сравнения - 11,8±0,2 и контрольной группе 12,0±0,6 мкмоль/л (p<0,001). Уровень цинка в I подгруппе (12,9±0,8 мкмоль/л) достоверно возрастал (p<0,001).

Достоверно выше концентрация магния в фолликулярной жидкости у пациенток I подгруппы 0,96±0,03, в сравнении со II подгруппой 0,83±0,02 ммоль/л (p<0,001) (табл. 30).

Таблица 30. Концентрация ионов магния и цинка в фолликулярной жидкости в овуляторную фазу (M±m)

Показатель	Основная группа (n = 150)		Группа сравнения (n = 34)
	I подгруппа (n = 70)	II подгруппа (n = 80)	
Уровень магния ммоль/л	0,96±0,03$^{\#\#\#}$	0,83±0,02**	0,91±0,03
Уровень цинка мкмоль/л	11,8±0,5$^{\#\#\#}$	7,2±0,2***	12,0±0,6

Примечание: достоверность различий показателей между группами основной и сравнения: ** p <0,01; *** p < 0,001; между подгруппами: ### – p<0,001

У пациенток первой подгруппы достоверно выше концентрация ионов цинка в фолликулярной жидкости 11,8±0,2 по отношению ко второй 7,2±0,2 мкмоль/л (p<0,001). В связи с тем, что цинк является участником биохимических реакций, играя одну из главных ролей в синтезе ДНК и деления клеток, что приводит к стабилизации структуры РНК, ДНК, рибосом, дефицит цинка нарушает не только ремоделирование коллагена в соединительной и костной ткани, но и влияет на качество ооцита, оплодотворение и развитие эмбриона [103, 110, 144, 149]. Эффект влияния ионов магния на соединительную ткань заключается в стабилизации некодирующих РНК. При недостатке магния увеличивается число дисфункциональных молекул тРНК, в результате замедляется общая скорость белкового синтеза. На данном этапе, основываясь на литературных данных, мы уже можем предположить о разнице развития эмбрионов у пациенток с соединительнотканной дисплазией и без нее [103, 110, 138, 149].

Всем пациенткам с бесплодием (n = 184) проводилась контролируемая стимуляция овуляции с учетом оценки овариального резерва (табл. 31).

Таблица 31. Характеристика овариального резерва (P±m)

Показатель	Основная группа n=150	Группа сравнения n=34	Контрольная группа n=25
Базальный уровень ФСГ, мМЕ/л	10,2±1,1*	9,9±1,2	7,3±0,9
Базальный уровень ЛГ, мМЕ/л	6,3±2,8	7,1±2,1	5,3±2,6
Эстрадиол, пг/мл	33,0±1,2***	38,3±1,1	42,0±0,9
Концентрация АМГ, нг/мл	2,2±0,5*	3,0±1,1	4,2±0,7
Число антральных фолликулов	10,0±1,9*	12,0±3,4	16,0±2,8

Примечание: достоверность различий показателей между группами основной и сравнения: *p <0,05; ** p <0,01; *** p < 0,001

Анализ овариального резерва исследуемых групп, показал, что достоверно выше базальный уровень ФСГ в основной группе (10,2±1,1), чем

в контрольной группе (7,3±0,9) (p<0,05). Необходимо указать, что у пациенток с НДСТ достоверно ниже уровень АМГ (2,2±0,5) и число антральных фолликулов (10,0±1,9) (p<0,05). У женщин основной группы характерно снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови - 33,0±1,2, сопоставляя с группами сравнения - 38,3±1,1 (p>0,05) и контрольной - 42,0±0,9 (p<0,001).

Основным критерием эффективности программы ЭКО и ПЭ является наступление беременности, подтвержденная ультразвуковым исследованием.

Качество полученных ооцитов, оплодотворение и развитие эмбрионов оценивали в эмбриологической лаборатории. Общая характеристика яйцеклеток и эмбрионов основывалась на оценке отдельных параметров (табл. 32).

Таблица 32. Характеристика раннего дробления и качества эмбрионов (P±m)

Показатель	Основная группа n = 150		Группа сравнения n = 34
	I подгруппа n = 70	II подгруппа n = 80	
Количество ооцитов	5,0±1,0	3,5±0,6	6,4±1,4
Количество зрелых ооцитов (MII ооцит)	4,8±0,8$^{\#}$	2,6±0,3**	5,4±1,1
Количество незрелых ооцитов (M I ооцит)	0,6±0,1$^{\#}$	1,1±0,3	0,8±0,3
Количество GV- незрелый диплоидный ооцит	0,4±0,05	0,5±0,04	0,5±0,06
Раннее дробление	5,2±0,3$^{\#\#\#}$	3,3±0,5	4,8±0,9
Количество аномальных оплодотворений	0,6±0,2	0,7±0,1	0,3±0,1
Число эмбрионов на 3-и сутки	5,3±0,2$^{\#\#\#}$	1,7±0,3	5,0±0,6
Высококачественные эмбрионы на 5-е сутки	4,0±0,2$^{\#\#\#}$	0,5±0,2**	3,8±0,8
Эмбрионы минимального качества на 5-е сут.	0,2±0,08**	0,3±0,1	0,9±0,3

Примечание: достоверность различий показателей между группой сравнения и I подгруппой: ** – p<0,01; между подгруппами лечения: $^{\#}$ – p<0,05; $^{\#\#}$ – p<0,01, $^{\#\#\#}$ – p<0,001

Во время пункции фолликулов от каждой пациентки I подгруппы получено 5,0±1,0, II - 3,5±0,6 ооцитов (p>0,05). Достоверно чаще были получены зрелые яйцеклетки у пациенток I подгруппы (4,8±0,8) в сравнении с пациентками II подгруппы (2,9±0,3) (p<0,05). У пациенток I подгруппы в два раза меньше получено незрелых ооцитов (0,6±0,2) в сравнении с пациентками II подгруппы (1,1±0,3) (p<0,05). Раннее дробление эмбриона служит хорошим прогностическим признаком, так как частота имплантации таких эмбрионов выше, чем при позднем дроблении. Раннее дробление зафиксировано в трех исследуемых группах, однако достоверно чаще у пациенток I подгруппы (5,2±0,3) и группы сравнения (4,8±0,9), чем во II подгруппе (3,3±0,5) (p<0,001). Медленное дробление отрицательно влияет на развитие бластоцисты, а также на ее имплантацию. И мы видим, что у пациенток II подгруппы достоверно меньше качественных эмбрионов на третьи и пятые сутки развития (1,7±0,3 и 0,5±0,2 соответственно), чем в группе сравнения (на третьи и пятые сутки 5,0±0,6 и 3,8±0,8 соответственно) и I подгруппе (на третьи и пятые сутки 5,3±0,2 и 4,0±0,2 соответственно) (p<0,001). Достоверной разницы в развитии эмбрионов у пациенток I подгруппы не наблюдалось по отношению к группе сравнения (p>0,05). Следует отметить, что количество аномальных оплодотворений во всех группах было примерно одинаковым (p>0,05). Общее число эмбрионов на 3-и сутки в II подгруппе лечения составило 1,7±0,3, что было достоверно меньше, чем во I подгруппе (5,3±0,2) (p<0,001). Следует отметить, что у пациенток I подгруппы, в период от раннего дробления до 3-их суток, развивались все эмбрионы (100%), тогда как во II подгруппе - 50%. Общее число высококачественных эмбрионов на 5-ые сутки во I подгруппе - 4,0±0,2, что достоверно больше II подгруппы - 0,5±0,2 (p<0,001).

Таким образом, ионы магния и цинка участвуют в созревании ооцитов и развитии эмбрионов, что подтверждается результатами исследований.

Наибольшее количество высококачественных эмбрионов и рост частоты раннего дробления установлены у пациенток с НДСТ после усовершенствованной прегравидарной подготовки. При анализе эмбриологических показателей между пациентками I подгруппой и группой сравнения не было получено достоверной разницы между количеством зрелых ооцитов, количеством нормально оплодотворенных ооцитов, процентом оплодотворения, числом эмбрионов на перенос, качеством перенесенных эмбрионов.

Всем пациенткам I подгруппы (n = 70) достоверно чаще были перенесены высококачественные эмбрионы ($p<0,001$). Тогда как женщинам II подгруппы возможности выбора эмбриона не было: 8 (10%) пациенткам перенесены высококачественные эмбрионы, у 56 (70 %) - эмбрионы минимального качества, у 16 (20 %) пациенток перенос был отменен, вследствие остановки развития эмбрионов.

Результаты программы ЭКО и ПЭ мы оценивали согласно «словарю терминов ВРТ», составленному ВОЗ (2009): отрицательный – отсутствие имплантации; биохимическая беременность (преклинический спонтанный выкидыш) — это беременность, подтвержденная только результатами определения ХГЧ в сыворотке крови или мочи и не развившаяся в клиническую беременность; клиническая беременность - беременность, диагностированная на основании регистрации сердечной деятельности плода ультрасонографическим или клиническим методом.

Клинические результаты перенесенных эмбрионов приведены в таблице 33. Достоверно чаще клиническая беременность зафиксирована у пациенток I подгруппы 42,8±2,8 на 100 обследуемых ($p<0,001$). Важно отметить, что каждая вторая из них имела клиническую беременность.

Таблица 33. Клинические результаты программы ЭКО и ПЭ на перенос эмбрионов* у пациенток с НДСТ

Показатель	Основная группа n = 134	
	I подгруппа n = 70	II подгруппа n = 64
Отрицательный результат	37,2±2,6###	56.3±2,2
Биохимическая беременность	20,0±0,9##	15,6±1,2
Частота наступления беременности по данным УЗИ (клиническая беременность)	42,8±2,8###	28,1±0,9

Примечание: проанализированы только результаты с переносом эмбрионов*
Достоверность различий показателей между подподгруппами наблюдения: # – p<0,05; ## – p<0,01, ### – p<0,001

Достоверно чаще преклинические потери (биохимическая беременность) происходили у пациенток II подгруппы (15,6±1,2) в сравнении с I подгруппой (20,0±0,9) (P<0,01).

Клинические результаты программы ЭКО на пункцию у наблюдаемых пациенток представлены в таблице 34.

Таблица 34. Клинические результаты программы ЭКО и ПЭ (на пункцию) (100 обследуемых)

Показатель	Основная группа n = 150						Группа сравнения n = 34	
	Всего n = 150		I подгруппа n = 70		II подгруппа n = 80		абс.ч	P±m
	абс.ч.	P±m	абс.ч.	P±m	абс.ч.	P±m		
Отрицательный результат	78	52,0±3,1	26	37,2±2,6***###	52	65,0±2,3***	18	52,9±2,8
Биохимическая беременность	24	16,0±1,3	14	20,0±0,9**###	10	12,5±1,1	5	14,7±1,6
Клиническая беременность	48	32,0±2,6	30	42,8±2,8**###	18	22,5±2,3*	11	32,4±2,5

Примечание: достоверность различий показателей между группой сравнения и подгруппами: * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001; между подгруппами: ### – p<0,001

Достоверной разницы в основной группе 32,0±2,6 и группе сравнения 32,4±2,5 в наступлении клинической беременности, биохимической беременности (16,0±1,3 и 14,7±1,6 соответственно), а также в отрицательном результате программы ЭКО (52,0±3,1 и 52,9±2,8 соответственно) нет (p>0,05). Данная эффективность соответствуют российским показателям. Тогда как, отрицательный результат программы ЭКО и ПЭ достоверно ниже в I подгруппе (37,2±2,6), в сравнении с II подгруппой (65,0±2,3) и группой сравнения (52,9±2,8) (p<0,001).

Развитие клинической беременности в I подгруппе 42,8±2,8 в два раза выше, в сравнении с II подгруппой 22,5±2,3 и достоверно выше, чем у пациенток группы сравнения (32,4±2,5) (p<0,01).

В то время, как во II подгруппе по отношению к группе сравнения этот показатель достоверно ниже (p<0,01).

Установлено, что наступление беременности у наблюдаемых пациенток зависело от концентрации цинка и магния в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в овуляторную фазу менструального цикла (табл.35).

Нами установлено, что у женщин I подгруппы при нормальном от 0,80 до 0,87 ммоль/л уровне магния и при нормальном от 12,5 до 13,4 мкмоль/л уровне цинка в сыворотке крови, а также в группе сравнения наступила беременность, подтвержденная ультразвуковым исследованием.

В овуляторную фазу менструального цикла уровень магния в сыворотке крови варьирует от 0,83±0,02 до 0,89±0,03ммоль/л, в фолликулярной жидкости – от 0,83±0,02 до 0,96±0,03ммоль/л, концентрация цинка соответственно от 9,6±0,2 до 12,7±0,8 мкмоль/л и от 7,2±0,2 до 11,8±0,2 мкмоль/л.

Таблица 35. Концентрация магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в овуляторную фазу у пациенток с НДСТ (M±m)

Показатель	Основная группа n = 150			
	Сыворотка крови		Фолликулярная жидкость	
	Уровень магния ммоль/л	Уровень цинка мкмоль/л	Уровень магния ммоль/л	Уровень цинка мкмоль/л
Отрицательный результат (n = 78)	0,89±0,03	9,6±0,2	0,83±0,02$^{###}$	7,2±0,2$^{###}$
Биохимическая беременность (n = 24)	0,84±0,02	12,0±0,1***	0,92±0,03$^{*\#}$	10,6±0,3$^{***###}$
Клиническая беременность (n = 48)	0,83±0,02	12,7±0,8***	0,96±0,03$^{***###}$	11,8±0,2**

Примечания. Показатель сравнения концентрации Mg^{2+} и Zn^{2+} в сыворотке крови и фолликулярной жидкости статистически значимы * p<0,05, ** p <0,01, *** p < 0,001 и между группами $^{\#}$ p<0,05, $^{###}$ p<0,001

У пациенток с соединительнотканной дисплазией концентрация магния в сыворотке крови в среднем 0,89±0,03 ммоль/л и фолликулярной жидкости 0,83±0,03 ммоль/л, а также соответственно цинка 9,6±0,2мкмоль/л и 7,2±0,2мкмоль/л для зачатия и наступления беременности недостаточная. Достоверно выше при концентрации магния в сыворотке крови 0,84±0,02 ммоль/л и в фолликулярной жидкости 0,92±0,03 ммоль/л (p<0,05) наступает преклинический спонтанный выкидыш. При увеличении уровня цинка в сыворотке крови в среднем до 12,0±0,1 мкмоль/л и фолликулярной жидкости - 10,6±0,3 мкмоль/л (p<0,001) наступает биохимическая беременность. Концентрация магния в фолликулярной жидкости достоверно возрастает до 0,96±0,03 ммоль/л (p<0,001), в сыворотке крови - 0,83±0,02 ммоль/л при пролонгированной беременности, диагностированной на УЗИ. Клиническая беременность наступает при повышении средней концентрации цинка в сыворотке крови 12,8±0,3 мкмоль/л (p<0,001) и в фолликулярной жидкости - 11,8±0,2 мкмоль/л (p<0,01).

На основании полученных данных у пациенток основной группы выявили зависимость между концентрацией магния и цинка в фолликулярной жидкости и сыворотке крови и исходом программы ЭКО и ПЭ: клиническая беременность или неблагоприятное завершение, прогнозируя имплантацию эмбриона и благоприятное течение беременности.

Таким образом, у женщин с бесплодием на фоне соединительнотканной дисплазии в программе ЭКО и ПЭ выявлено, что при дефиците ионов цинка и магния в фолликулярной жидкости по отношению к таковым в сыворотке крови, видимо, происходит нарушение стабилизации структуры РНК, ее транспорта и синтеза белковых молекул, что приводит к нарушению деления клетки, скорости развития эмбриона и его гибели.

Влияние концентрации магния и цинка на результативность циклов ЭКО и ПЭ у пациенток с соединительнотканной дисплазией представлены в таблице 36.

При сниженной концентрации магния (0,78±0,02) и цинка (6,8±0,5) в фолликулярной жидкости, нормальном уровне магния (0,86±0,03) и сниженной концентрации цинка (7,2±0,3) в сыворотке крови замедляется дробление, происходит отставание в развитии эмбрионов, что дает отрицательный результат программы ЭКО ($p<0,01$). Нормальная концентрация магния 0,84±0,02 ммоль/л и цинка 12,0±0,2мкмоль/л в сыворотке крови и соответственно 0,93±0,03 ммоль/л и 11,0±0,4 мкмоль/л в фолликулярной жидкости дает биохимическую беременность.

Уровень магния 0,85±0,02 ммоль/л и цинка 13,2±0,5 мкмоль/л в сыворотке крови и соответственно 0,97±0,05 ммоль/л и цинка 12,8±0,7 мкмоль/л в фолликулярной жидкости дает клиническую беременность.

Таблица 36. Концентрация магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в овуляторную фазу (пункция фолликулов) у женщин с НДСТ в программе ЭКО и ПЭ (M±m)

Показатель	Основная группа n = 150						Контрольная группа (n = 25)
	I подгруппа n = 70			II подгруппа n = 80			
	Отр. результат n=26	Биохим. бер-ть n=14	Клин. бер-ть n=30	Отр. результат n=52	Биохим. бер-ть n=10	Клин. бер-ть n = 18	
Уровень Mg^{2+} в СК ммоль/л	0,93±0,01**	0,84±0,02	0,85±0,02	0,86±0,03	0,81±0,02	0,83±0,02	0,84±0,02
Уровень Zn^{2+} в СК мкмоль/л	11,6±0,2**	12,0±0,2**	13,2±0,5	7,2±0,3###	11,8±0,1	12,0±0,3	12,0±0,6
Уровень Mg^{2+} в ФЖ ммоль/л	0,85±0,02**	0,93±0,03**	0,97±0,05	0,78±0,02	0,89±0,04##	0,96±0,03***	-
Уровень Zn^{2+} в ФЖ мкмоль/л	7,4±0,3	11,0±0,4**	12,8±0,7***	6,8±0,5	10,3±0,3***	11,0±0,2***	-

Примечания: достоверность различий показателей между подгруппами: *– p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001; достоверность различий показателей II подгруппы и контрольной группы: # – p<0,05; ## – p<0,01, ### – p<0,001

Взаимоотношение концентраций магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости и их влияние на результат программы ЭКО и ПЭ показано в таблицах 37, 38.

Таблица 37. Корреляция уровней магния в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у женщин с бесплодием и НДСТ

Показатель	Разница средних величин	t	P
Отрицательный результат (n = 78)	0,08	2,22	p<0,01
Биохимическая беременность (n = 24)	0,08	2,22	p<0,01
Клиническая беременность (n = 48)	0,13	3,61	p<0,001

Нами выявлено:

1. При концентрации магния от 0,70 до 1,1ммоль/л в сыворотке крови по отношению к таковой в фолликулярной жидкости от 0,70 до 0,96 ммоль/л (P<0,001) - мы получили отрицательный результат программы ЭКО и ПЭ.
2. При уровне магния от 0,80 до 0,87 ммоль/л в сыворотке крови, но достоверно ниже, чем его концентрация в фолликулярной жидкости от 0,79 до 1,1 ммоль/л – мы получили биохимическую беременность: рост b-ХГЧ и резкое снижение.
3. При уровне магния от 0,80 до 0,87 ммоль/л в сыворотке крови и достоверно высоком уровне магния в фолликулярной жидкости от 0,94 до 0,98 ммоль/л – беременность прогрессировала.
4. У женщин с бесплодием в программе ЭКО беременность прогрессирует только при отношении концентрации магния в сыворотке крови к таковой в фолликулярной жидкости 1:1,2.
5.

Таблица 38. Корреляция уровней цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у женщин с бесплодием и НДСТ

Показатель	Разница средних величин	t	P
Отрицательный результат (n = 78)	2,4	8,6	p<0,001
Биохимическая беременность (n = 24)	1,4	4,52	p<0,001
Клиническая беременность (n = 48)	1,0	2,78	p<0,001

Нами выявлено:

1. При достоверно низком от 9,1 до 9,8 мкмоль/л уровне цинка в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости от 7,1 до 7,5 мкмоль/л, мы получили отрицательный результат программы ЭКО и ПЭ.

2. При уровне цинка от 11,2 до 13,0 мкмоль/л в сыворотке крови и достоверно низком его концентрации в фолликулярной жидкости от 9,8 до 10,8 мкмоль/л – мы получили биохимическую беременность: рост хорионического гонадотропина и резкое снижение.
3. При уровне цинка от 12,5 до 13,4 мкмоль/л в сыворотке крови и достоверно высоком его уровне в фолликулярной жидкости от 11,1 до 12,0 мкмоль/л – беременность прогрессировала.
4. У женщин с бесплодием в программе ЭКО и ПЭ беременность прогрессирует только при отношении концентрации цинка в сыворотке крови к таковой в фолликулярной жидкости 1:1.

Таким образом, при недостаточности концентрации магния в фолликулярной жидкости и повышении концентрации цинка в фолликулярной жидкости по отношению к таковым в сыворотке крови у женщин с бесплодием в программах ЭКО и ПЭ, по-видимому, нарушается стабилизация структуры РНК, ее транспорта и синтеза белковых молекул, что приводит к нарушению деления клетки, скорости развития эмбриона и его гибели.

Мы провели анализ концентрации ионов магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в зависимости от степени выраженности НДСТ (табл. 39).

При исследовании концентрации ионов магния в сыворотке крови у женщин с бесплодием достоверных отличий концентрации Mg^{2+} СК у пациенток с НДСТ I и II степенью тяжести и без НДСТ не наблюдалось ($p>0,05$). Концентрация Zn^{2+}СК у женщин с бесплодием на фоне НДСТ достоверно ниже в сравнении с таковыми без признаков НДСТ ($p<0,05$) и особенно это выражено при II степени тяжести НДСТ ($p<0,001$). Особенно резко снижена Zn^{2+}ФЖ в сравнении с I степенью ($p<0,001$).

Таблица 39. Концентрация магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в овуляторную фазу в зависимости от степени выраженности НДСТ (P±m)

Показатель	Основная группа n = 150		Группа сравнения n = 34	Контрольная группа n = 25
	I степень n = 89	II степень n = 61		
Mg^{2+} СК ммоль/л	0,85±0,02	0,82±0,03	0,83±0,02	0,84±0,02
Zn^{2+} СК мкмол/л	10,5±0,6***	9,4±0,4***	11,8±0,2	12,0±0,6
Mg^{2+} ФЖ ммоль/л	0,83±0,02	0,81±0,03	0,84±0,03	-
Zn^{2+} ФЖ мкмол/л	9,8±0,5	9,0±0,4	12,2±0,8	-

Примечание: достоверность различий показателей между основной группой и контрольной: * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001; между основной группой и группой сравнения: # – p<0,05; ## – p<0,01, ### – p<0,001

Таким образом пациентки с бесплодием и НДСТ имеют дефицит ионов магния и цинка как в сыворотке крови, так и в фолликулярной жидкости.

При изучении репродуктивного анамнеза выявлена корреляционная зависимость между НДСТ I степени тяжести и концентрацией Mg^{2+} в сыворотке крови (R= 0,31 p<0,05), связь между исследуемыми признаками - прямая, сила – умеренная; между НДСТ II степени и концентрацией Mg^{2+} в сыворотке крови (R= 0,65 p<0,05), связь между исследуемыми признаками - прямая, сила – умеренная. Имеется корреляция НДСТ I степени и концентрацией Zn^{2+} в сыворотке крови (R = 0,13 p<0,05), связь между исследуемыми признаками - прямая, сила связи слабая; корреляция НДСТ II степени и концентрацией Zn^{2+} в сыворотке крови (R = -0,525 p<0,05), связь между исследуемыми признаками - обратная, сила связи умеренная.

Выявлена корреляционная зависимость между НДСТ I степени тяжести и концентрацией Mg^{2+} в фолликулярной жидкости (R = 0,32 p<0,05), связь между исследуемыми признаками - прямая, сила связи – умеренная; между НДСТ II степени и концентрацией Mg^{2+} ФЖ (R = 0,27 p<0,05), связь между исследуемыми признаками - прямая, сила связи – слабая. Имеется корреляция НДСТ I степени и концентрацией Zn^{2+} в фолликулярной жидкости (R = 0,48 p<0,05), связь между исследуемыми признаками - прямая, сила связи – умеренная; между НДСТ II степени и концентрацией Zn^{2+} ФЖ (R = -0,53 p<0,05), связь между исследуемыми признаками - обратная, сила связи – умеренная. Таким образом, выявлена корреляционная зависимость концентрации магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости от степени тяжести НДСТ.

ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИКЛОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

6.1 Распределение оценки шансов соматической и репродуктивной патологии

Мы провели исследование частоты фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии среди соматической патологии у наших пациентов по выявлению факторов риска развития бесплодия в супружеской паре. У пациентов группы наблюдения в сравнении с практически здоровыми, модели распространения отношения шансов оценивали влияние признаков соматической патологии на возникновение бесплодия. Для оценки факторов риска развития бесплодия у женщин исследуемых групп проведен расчет отношения шансов (ОШ) с расчетом доверительных интервалов.

Анализ влияния неблагоприятных показателей соматического здоровья, как факторов риска при оценке шанса развития женского фактора бесплодия у женщин с соединительнотканной дисплазией показан в таблице 40.

У женщин с соединительнотканной дисплазией первое ранговое место занимают дорсопатии 76,0±3,3; второе – миопия 46,6±1,9; третье - нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу 36,0±1,1; четвертое - артериальная гипотония и пурпура, другие геморрагические состояния 8,0±2,1; пятое - аномалии развития почек 4,0±0,6.

У пациенток группы сравнения на первом месте - нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу 32,3±1,4, частота которой не отличается от основной группы; на втором – миопия 20,5±2,3, но по отношению к основной группе в 2,3 раза выявлена реже; на третьем – дорсопатии 11,7±2,6,

которые встречаются в 7 раз меньше, чем у пациенток с НДСТ; на четвертом - артериальная гипотония и пурпура, другие геморрагические состояния 5,8±1,1, частота которых в 1,3 раза реже обследуемых основной группы; пятое - аномалии развития почек 2,9±0,7, что в 1,3 раза меньше, чем у женщин с НДСТ.

Таблица 40. Распределение оценки шансов соматической патологии у женщин с НДСТ и без НДСТ

Заболевания	Основная группа n=150			Группа сравнения n=34			Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ (CI)	Стандартная ошибка (S)
	абс. ч.	P±m	ранг	абс. ч.	P±m	ранг			
Дорсопатии (M40-M54)	114	76,0±3,3	I	4	11,7±2,6	III	23,75	7,83 – 71,96	0,56
Миопия (H52.1)	70	46,6±1,9	II	7	20,5±2,3	II	3,37	1,38 – 8,22	0,45
Артериальная гипотония (I 95)	12	8,0±2,1	IV	2	5,8±1,1	IV	1,39	0,29 – 6,52	0,78
Пурпура и другие геморрагические состояния (D69)	12	8,0±2,1	IV	2	5,8±1,1	IV	1,39	0,29 – 6,52	0,78
Аномалии развития почек (Q63)	6	4,0±0,6	V	1	2,9±0,7	V	1,37	0,16 – 11,81	1,10
Нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу (G90.8)	54	36,0±1,1	III	11	32,3±1,4	I	1,17	0,53 – 2,59	0,40

Наиболее сильное влияние на возникновение бесплодия у пациенток с НДСТ оказывают: дорсопатии (ОШ = 23,750, ДИ 95% 7,83 – 71,96, S=0,56), миопии (ОШ = 3,37, ДИ 95% 1,38 – 8,22, S=0,45), артериальная гипотония и пурпура (ОШ = 1,39, ДИ 95% 0,29 – 6,52, S=0,78), аномалии развития почек (ОШ = 1,37, ДИ 95% 0,16 - 11,81, S=1,10), нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу (ОШ = 1,17, ДИ 95% 0,53 - 2,59, S=0,40).

Таким образом, установлено пять значимых фактор риска развития бесплодия у женщин НДСТ.

Проведен сравнительный анализ соматического здоровья мужчин с соединительнотканной дисплазией и без нее (табл. 41).

Таблица 41. Распределение оценки шансов соматической патологии у мужчин с НДСТ и без НДСТ

Заболевания	Основная группа n=150			Группа сравнения n=34			Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ (CI)	Стандартная ошибка (S)
	абс. ч.	P±m	ранг	абс. ч.	P±m	ранг			
Дорсопатии (M40-M54)	34	22,6±2,6	II	1	2,9±0,7	V	9,67	1,27 – 73,34	1,03
Болезни органов пищеварения (K00-K93): - Язвенная болезнь (K25) - ДЖВП (K82.8) - Аппендицит(K35)	90	60,0±2,2	I	11	32,3±1,4	I	3,13	1,42 – 6,90	0,40
Миопия (H52.1)	28	18,6±1,7	III	3	8,8±0,9	IV	2,37	0,67 - 8,31	0,64
Нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу (G90.8)	34	22,6±2,6	II	7	20,5±2,3	II	1,13	0,45 – 2,82	0,46
Болезни органов дыхания (J 00-J 99): -Хр.трахеобронхит (J40) - Хр.тонзиллит (J35)	18	12,0±1,1	IV	4	11,7±2,6	III	1,02	0,32 - 3,24	0,58

У пациентов основной группы первое ранговое место занимают болезни пищеварения: язвенная болезнь, ДЖВП, аппендицит 60,0±2,2; второе – в равной пропорции дорсопатии и нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу 22,6±2,6; третье – миопия 18,6±1,7; четвертое –

болезни дыхания - 12,0±1,1. У мужчин группы сравнения на первом месте тоже заболевания органов пищеварения 32,3±1,4, но по отношению к основной группе встречается в 1,9 раз реже; на втором – нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу 20,5±2,3 частота которой такая же, как в основной группе; на третьем – болезни дыхания 11,7±2,6, частота заболеваний не отличается от пациентов с НДСТ, на четвертом – миопия 8,8±0,9, но по отношению к основной группе встречается в 2,2 раза реже; на пятом – дорсопатии 2,9±0,7, частота которых в 7,1 раз реже.

Анализируя влияние неблагоприятных показателей соматического здоровья, как факторов риска возникновения НДСТ при оценке шанса у мужчин, позволил установить, что наиболее сильное влияние оказывают дорсопатии (ОШ = 9,67, ДИ 95% 1,27 – 6,90, S=1,03), болезни органов пищеварения (язвенная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), аппендицит) (ОШ = 3,13 ДИ 95% 1,42 – 6,90, S=0,40), миопия (ОШ = 2,37, ДИ 95% 0,67 - 8,31, S=0,64), нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу (ОШ = 1,13, ДИ 95% 0,45 – 2,82, S=0,46). Болезни органов дыхания (хронический трахеобронхит, хронический тонзиллит) не оказывают никакого воздействия на вероятность исхода.

Таким образом установлено, у мужчин с НДСТ характеризуются высоким уровнем соматической патологии.

Проведен анализ негативного влияния показателей репродуктивного здоровья, как факторов риска при оценке шанса развития бесплодия у женщин с соединительнотканной дисплазией (табл. 42).

У пациенток с бесплодием на фоне соединительнотканной дисплазией первое ранговое место среди гинекологической патологии занимает хронический сальпингит и оофорит 41,3±4,2; второе – нейроэндокринные дисфункции яичников 32,0±3,1; третье – хронический эндометрит 30,6±3,1; четвертое – эндометриоз 24,0±3,4; пятое – железистая гиперплазия

эндометрия 17,3±3,8; шестое – кисты яичников 10,6±1,9; седьмое – миома матки 9,3±0,9; восьмое – внутриматочные синехии 6,6±0,8.

Таблица 42. Распределение оценки шансов гинекологической патологии

Заболевания	Основная группа n = 75			Группа сравнения n = 34			Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ (CI)	Стандартная ошибка (S)
	абс. ч.	P±m	ранг	абс. ч.	P±m	ранг			
Хронический сальпингит и оофорит (N70.1)	62	41,3±4,2	I	9	26,4±4,1	II	1,95	0,85 – 4,48	0,42
Воспалительная болезнь матки, кроме шейки матки (N71)	46	30,6±3,1	III	8	23,5±1.6	III	1,43	0,60 – 3,41	0,44
Эндометриоз (N80)	36	24,0±3,4	IV	7	20,5±2,3	IV	1,21	0,48 – 3,03	0,46
Внутриматочные синехии (N85.6)	10	6,6±0,8	VIII	2	5,8±1,1	VIII	1,14	0,23 – 5,47	0,79
Миома матки (D25)	14	9,3±0,9	VII	3	8,8±0,9	VII	1,06	0,28 – 3.92	0,66
Дисфункция яичников (E28)	48	32,0±3,1	II	11	32,3±1,4	I	0,98	0,44 – 2,18	0,40
Железистая гиперплазия эндометрия (N85.0)	26	17,3±3,8	V	6	17,6±3,1	V	0,97	0,36 – 2,60	0,49
Кисты яичника (N83.0 - N83.2)	16	10,6±1,9	VI	4	11,7±2,6	VI	0,89	0,25 – 3,20	0,65

У женщин группы сравнения первое ранговое место занимают дисфункции яичников 32,3±1,4, частота которых не отличается от основной группы; второе – хронический сальпингоофорит 26,4±4,1, встречается в 1,5 раза реже по отношению к основной группе; третье – хронический эндометрит 23,5±1.6, частота которого в 1,3 раза реже; четвертое – эндометриоз 20,5±2,3, частота которого одинакова с основной группой; пятое – железистая гиперплазия эндометрия 17,6±3,1; шестое – кисты яичников

11,7±2,6; седьмое – миома матки 8,8±0,9; восьмое – внутриматочные синехии 5,8±1,1.

Анализируя, негативное влияние показателей гинекологического здоровья, как факторов риска при оценке шанса развития бесплодия у женщин с НДСТ, позволило установить, что наиболее сильное влияние оказывают воспалительные болезни тазовых органов: хронический сальпингоофорит (ОШ 1,95, ДИ 95%, 0,85 – 4,48, S=0,42), воспалительная болезнь матки (ОШ 1,43, ДИ 95%, 0,60 – 3,41, S=0,44); вторым по значимости фактором риска является эндометриоз (ОШ 1,21, ДИ 95%, 0,48 – 3,03, S=0,46); третьим – внутриматочные синехии (ОШ 1,14, ДИ 95%, 0,23 – 5,47, S=0,79). Установлено, что шансы обнаружить миому матки (ОШ 1,06, ДИ 95%, 0,28 – 3,92, S=0,66) в сравниваемых группах не отличаются (табл. 46).

Таким образом, установлено, что в супружеских парах с бесплодием характеризуются высоким уровнем соматической, как женской, так и мужской, и гинекологической заболеваемости. В структуре соматической патологии лидирующими факторами в супружеской паре являются болезни кровообращения, пищеварительной системе, миопия, нейроциркуляторная дистония. В структуре гинекологической патологии у женщин с бесплодием лидируют воспалительные болезни женских половых органов.

6.2 Прогнозирование наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения при селективном переносе эмбрионов с применением дискриминантного анализа

Прогнозирование исхода лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения представляет собой сложную задачу для акушера-гинеколога. В настоящее время математическое

прогнозирование в медицине для решения поставленных задач остается актуальным. Задачей, для построения математической модели, является создание простого способа, позволяющего дать рекомендации по лечению женского бесплодия для наступления беременности в программе ЭКО и ПЭ.

У пациенток с НДСТ, которые прошли курс лечения макро- и микроэлементами, частота наступления клинической беременности в программе ЭКО и ПЭ составляет 42,8±2,8 на 100 обследуемых, что в два раза выше, чем у пациенток с НДСТ без лечения (22,5±2,3 на 100 обследуемых) ($p<0,001$), и в 1,5 раза выше, чем у пациенток без признаков НДСТ(32,4±2,5 на 100 обследуемых) ($p<0,01$). По данным президента РАРЧ Корсака В.С. (2017), в РФ частота наступления клинической беременности в расчете на один цикл программы ЭКО и ПЭ колеблется около 25-38%, в Европе - 33,2%. Таким образом, частота наступления клинической беременности в программе ЭКО и ПЭ у пациенток с НДСТ, прошедших лечение макро- и микроэлементами выше, чем эффективность по России и в Европе.

Проведен анализ результатов с применением канонической линейной дискриминантной функции на основании результатов исследования у пациенток с НДСТ в зависимости от исхода программы ЭКО и ПЭ. Клиническая беременность или неблагоприятное завершение, были получены и проанализированы результаты с применением дискриминантного анализа, выбрана линейная функция, позволяющая прогнозировать наступление беременности для каждой супружеской пары.

Проведено прогнозирование исхода лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения с применением линейной функцией дискриминантного анализа у пациенток с наличием НДСТ ($n = 150$).

В зависимости от результатов программы ЭКО и ПЭ все пациентки были поделены на три подгруппы: I подгруппа ($n = 78$) - отрицательный результат; II подгруппа ($n = 24$) - биохимическая беременность -

«преклинические потери»; III подгруппа (n = 48) - положительный результат – клиническая беременность.

Каждая единица наблюдения характеризуется несколькими переменными: концентрация ионов магния в сыворотке крови (Mg^{2+}СК), концентрация ионов цинка в сыворотке крови (Zn^{2+}СК), концентрация ионов магния в фолликулярной жидкости (Mg^{2+}ФЖ), концентрация ионов цинка в фолликулярной жидкости (Zn^{2+}ФЖ).

Строим соответствующую линейную комбинацию переменных X_1, X_2 и X_3 - дискриминантную функцию:

$F_{km} = A_1*X_1 + A_2*X_2 + A_3*X_3$

для m-го объекта в группе k (m = 1, ..., n, k = 1, ..., g);

X_{pkm} - значение дискриминантной переменной X_i для m-го объекта в группе k. Тогда для первого множества M_1 среднее значение функции будет равно:

$F_{1km} = A_1*X_{11} + A_2*X_{12} + A_3*X_{13}$

для второго множества M_2: $F_{2km}= A_2*x_{21} + A_2*x_{22} + A_3*x_{23}$

для третьего множества M_3: $F_{3km} = A_1*x_{31} + A_2*x_{32} + A_3*x_{33}$

Число множителей в подгруппах соответствует матрице каждой из этих подгрупп.

Рассчитали среднее значение каждой переменной в каждой подгруппе:

Отрицательная беременность, общее количество обследуемых (m_1):

Mg^{2+}СК = X_1	0,89
Zn^{2+}СК = X_2	9,68
Mg^{2+}ФЖ = X_3	0,84
Zn^{2+}ФЖ = X_4	7,29

Биохимическая беременность, общее количество обследуемых (m_2):

Mg^{2+}СК = X_1	0,85
Zn^{2+}СК = X_2	12,04

Mg^{2+}ФЖ = X_3	0,92
Zn^{2+}ФЖ = X_4	10,61

Клиническая беременность, общее количество обследуемых (m_3):

Mg^{2+}СК = X_1	0,83
Zn^{2+}СК = X_2	12,81
Mg^{2+}ФЖ = X_3	0,96
Zn^{2+}ФЖ = X_4	11,86

Составили ковариационную матрицу, образованную из попарных ковариаций нескольких случайных величин; точнее, для k-мерного случайного вектора $X=(X_1,.., X_k)$ для каждой подгруппы:

$$S^{(k)} = \left(\frac{1}{n_k} \sum_{k=1}^{n_1} (X_{ik}^{(k)} - \overline{X}_i^{(k)} \right) \left(X_{jk}^{(k)} - \overline{X}_j^{(k)} \right)_{p \times p}.$$

где $\overline{X}$ - вектор арифметического среднего $X_{(1)},..., X_{(n)}$.

Ковариационная матрица (S_1) для подгруппы с отрицательным результатом:

S_1 =

0,0288	0,0565	0,0133	0,0373
0,0565	1,7699	0,0426	0,2803
0,0133	0,0426	0,0164	0,0476
0,0373	0,2803	0,0476	1,5798

Ковариационная матрица (S_2) для подгруппы с биохимической беременностью:

S_2 =

0,0042	-0,0169	0,0012	-0,0159
-0,0169	0,3258	0,0184	0,1205
0,0012	0,0184	0,0100	-0,0389
-0,0159	0,1205	-0,0389	1,4824

Ковариационная матрица (S_3) для подгруппы с клинической беременностью:

S_3 =

0,0073	-0,1307	0,0025	-0,0494
-0,1307	6,2468	-0,3334	4,4218
0,0025	-0,3334	0,0673	-0,3186
-0,0494	4,4218	-0,3186	4,1334

Объединенная ковариационная матрица в общем виде определяется из выражения:

$$\hat{S} = \frac{1}{n_1 + n_2 + n_3 - 2}\left(n_1 \times S^{(1)} + n_2 \times S^{(2)} + n_3 \times S^{(3)}\right).$$

где: S_1, S_2, S_3 – ковариационные матрицы центрированных значений наблюдений трех подгрупп;

n_1, n_2, n_3 - количество наблюдений в каждой подгруппе.

Суммировали ковариационные матрицы исследуемых подгрупп:

Сумма ковариационных матриц =

0,0403	-0,0910	0,0170	-0,0280
-0,0910	8,3424	-0,2724	4,8226
0,0170	-0,2724	0,0937	-0,3100
-0,0280	4,8226	-0,3100	7,1956

Вычислили объединенную ковариационную матрицу (S^):

$$\hat{S} = \frac{1}{n_1 + n_2 + n_3 - 2}\left(n_1 \times S^{(1)} + n_2 \times S^{(2)} + n_3 \times S^{(3)}\right).$$

$\hat{S}$ =1/(39+12+24-2)*

0,0403	-0,0910	0,0170	-0,0280
-0,0910	8,3424	-0,2724	4,8226
0,0170	-0,2724	0,0937	-0,3100
-0,0280	4,8226	-0,3100	7,1956

S совместная =

0,01848	-0,01554	0,00810	0,00106
-0,01554	3,05283	-0,08385	1,62330
0,00810	-0,08385	0,03253	-0,08574
0,00106	1,62330	-0,08574	2,44661

Обратная матрица(S^{-1}) =

61,76	0,28	-16,77	-0,80
0,28	0,51	0,39	-0,33
-16,77	0,39	38,85	1,11
-0,80	-0,33	1,11	0,67

Отсюда определили вектор коэффициентов дискриминантной функции по переменным для каждой подгруппы:

$$A=\hat{S}^{-1}\left(\overline{X}^{(1)}-\overline{X}^{(2)}-\overline{X}^{(3)}\right).$$

где: А – вектор коэффициентов дискриминантной функции;

$S^{\wedge -1}$ – обратная ковариационная матрица наблюдений;

X_1, X_2, X_3, X_4 - центроиды первого, второго, третьего и четвертого множеств.

Сначала нашли разницу средних векторов значений по переменным в каждой выборке:

X1 $_{Mg\ СК\ (x1)}$ = (0,89-0,85-0,83) = - 0,79

X2 $_{Zn\ СК\ (x2)}$ = (9,68-12,04-12,81) = - 15,17

X3 $_{Mg\ ФЖ\ (x3)}$ = (0,84-0,92-0,96) = - 1,04

X4 $_{Zn\ ФЖ\ (x4)}$ = (7,29-10,61-11,86) = - 15,18

Коэффициенты дискриминантной функции (А) по каждой группе:

A_{x1} = 61,76*(0,79)+0,28*(-15,17)+(-16,77)*(-1,04)+(-0,8)*(-15,18)= -23,44

A_{x2} =0,28*(0,79)+0,51*(-15,17)+0,39*(-1,04)+(-0,33)*(-15,18) = - 3,45 = |3,45|

A_{x3}=(-16,77)*(0,79)+0,39*(-15,17)+(38,85)*(-1,04)+(1,11)*(-15,18)=-49,94= |49,94|

A_{x4} = (-0,8)*(0,79)+(-0,33)*(-15,17)+(1,11)*(-1,04)+(0,67)*(-15,18)=-5,65= |5,65|

Каноническая линейная дискриминантная функция (КЛДФ):

F_{ki} =23,44 * Mg^{2+}СК + 3,45 * Zn^{2+}СК + 49,94 * Mg^{2+}ФЖ + 5,65 * Zn^{2+}ФЖ, где

F_{ki} (КЛДФ) – значение канонической линейной дискриминантной функции,

Mg^{2+}СК – концентрация ионов магния в сыворотке крови, ммоль/л,

Zn^{2+}СК – концентрация ионов цинка в сыворотке крови, мкмоль/л,

Mg^{2+}ФЖ - концентрация ионов магния в фолликулярной жидкости, ммоль/л,

Zn^{2+}ФЖ - концентрация ионов цинка в фолликулярной жидкости, мкмоль/л

Дискриминантная функция:

$$F_i^{(k)} = A_1 x_{i,1}^{(k)} + A_2 x_{i,2}^{(k)} + \ldots + A_p x_{i,p}^{(k)}.$$

В подгруппе с отрицательным результатом F_{1k} = 117,46

В подгруппе с биохимической беременностью F_{2km} = 146,81

В подгруппе с клинической беременностью F_{3km} = 158,51

Тогда константа дискриминации (С) = 140,93

Нами разработан патент на изобретение № 2648839 РФ, МПК G01N 33/50, «Способ прогнозирования наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения» для прогнозирования наступления беременности в программе ЭКО при селективном переносе эмбрионов путем оценки качества ооцитов и эмбрионов, включающий проведение трансвагинальной пункции фолликулов с последующим исследованием полученной фолликулярной жидкости, содержащей ооцит-кумулюсный комплекс, и сыворотки крови, полученную из венозной крови в день проведения пункции, с последующим измерением концентрации ионов магния и цинка, с последующим вычислением значения канонической линейной дискриминантной функции.

С помощью графика мы геометрически интерпретировали дискриминантную функцию и дискриминантные переменные. В нашем случае каждый объект характеризуется двумя переменными X_1 и X_2,

рассматривая проекции объектов на каждую ось, эти множества могут пересекаться, по каждой переменной отдельно, некоторые объекты обоих множеств имеют одинаковые характеристики. Чтобы наилучшим образом разделить два рассматриваемых множества, нужно построить соответствующую линейную комбинацию переменных X_1 и X_2. Так, чтобы множества оказались по разные стороны от этой прямой. При этом вероятность ошибки классификации должна быть минимальной.

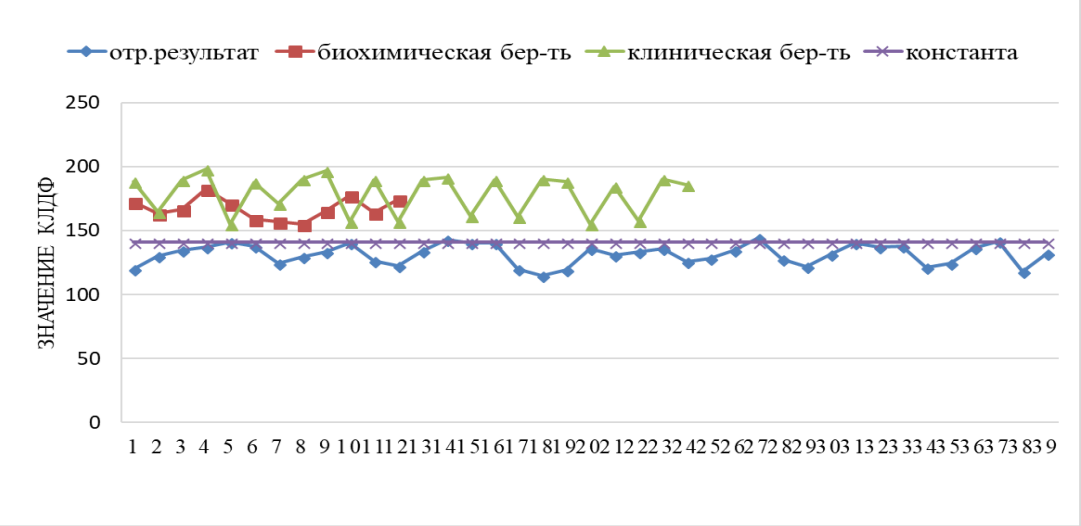

Рисунок 10 - Прогнозирование наступления беременности в программе ЭКО и ПЭ на основании КЛДФ

Таким образом, значение КЛДФ ≥ 140,94 позволяет сделать заключение о благоприятном прогнозе наступления беременности. Из функции видно, что на положительный результат программы ЭКО и ПЭ имеет влияние переменная Mg^{2+}ФЖ и Zn^{2+}ФЖ. В тоже время наибольшее влияние имеет переменная Mg^{2+}ФЖ.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время активно проводятся исследования, которые посвящены изучению причин инфертильности, в том числе недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), которая оказывает отрицательное влияние на репродуктивную функцию женщин и мужчин. Отмечается большой размах частоты встречаемости НДСТ от 26 до 68,8% [14, 18, 21, 33, 123, 124, 135]. Длительное лечение бесплодия в супружеской паре, особенно с соединительнотканной дисплазией, приводит к заниженной самооценке собственных возможностей, к изменению соматического, репродуктивного и психического здоровья, что способствует снижению эффективности лечения данных пациентов [17, 19, 37, 112, 133, 137]. Соединительнотканная дисплазия - многоуровневый процесс, проявляющийся на генном уровне, в дисбалансе ферментативного и белкового обменов, в нарушении гомеостаза некоторых макро – и микроэлементов. Поэтому важно указать, что для качественного синтеза соединительной ткани на всех уровнях необходимы ионы магния, цинка. Магний входит в составную часть ферментов, участвующих в процессе образования коллагена [18, 20, 45, 58, 67, 78, 103, 115, 130, 148, 149]. При недостатке цинка нарушается синтез коллагена в организме, что связано с его участием во многих ферментативных реакциях, осуществляя основную роль в синтезе ДНК и делении клеток, способствуя стабилизации структуры РНК, ДНК, рибосом. Важным моментом в соединительнотканной дисплазии является, особенность формирования хронических и рецидивирующих воспалительных процессов во всем организме, включая и органы репродуктивной системы [6, 14, 23, 24, 31, 35]. Генерализованные изменения в соединительной ткани, в том числе и в репродуктивной системе оказывает отрицательное влияние на зачатие и вынашивание беременности. Нарушение

метаболизма соединительной ткани при соединительнотканной дисплазии оказывает влияние на эмбриогенез [10, 110, 127, 128, 149]. Нельзя исключить влияние на репродуктивную функцию женщины психологического фактора. По данным литературы, высокий уровень тревоги снижает вероятность наступления беременности, а острый фактор стресса провоцирует нарушения в репродуктивной системе женщин, оказывая влияние на уровень эстрогенов и прогестерона, что приводит к нерегулярной овуляции. В результате дефицита эстрогенов происходит снижение работоспособности, повышение утомляемости, раздражительности, плаксивости, нарушение сна, появлений депрессивного и тревожного состояния [3, 15, 27, 37, 40, 111, 112].

С целью повышения эффективности в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в супружеских парах с соединительнотканной дисплазией, на основании комплексной оценки соматического, психоэмоционального, репродуктивного здоровья и эмбриогенеза, мы провели дифференцированный анализ клинических и лабораторных показателей супружеских пар с бесплодием. Помимо общеклинических методов проведено изучение фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани; исследование концентрации цинка и магния в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в программе ЭКО и ПЭ, а также анкетирование супружеской пары для оценки психоэмоционального состояния. Под нашим наблюдением находилось 209 супружеских пар. Основная группа – 150 (71,8 %) супружеских пар с женским фактором бесплодия и наличием соединительнотканной дисплазией у женщин и мужчин, которая перед программой ЭКО с использованием случайного конвертного метода исследования разделена на две подгруппы: I подгруппа - 70 пациенток получали усовершенствованную прегравидарную подготовку по поводу НДСТ, включающую органическую соль магния (Магнерот) в дозе 1500

мг/сутки и цинком (Цинкит) 20 мг/сутки в течение от 3 до 6 месяцев до вступления и во время проведения программы ЭКО и ПЭ; II подгруппа - 80 пациенток, без коррекции обмена магния и цинка. Группа сравнения - 34 (16,2 %) супружеские пары, с женским фактором бесплодия и отсутствием признаков соединительнотканной дисплазии у супругов. Контрольная группа – 25 (12,0%) представлена практически здоровыми супружескими парами.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, социальному статусу (p>0,05). Женщины были обследованы акушером-гинекологом совместно с терапевтом, мужчины – андрологом и терапевтом. Проведено изучение наличия фенотипических признаков НДСТ в супружеских парах. Согласно критериям степени выраженности НДСТ по Т.Ю. Смольновой (2003): у 80 (53,3%) пациенток диагностирован НДСТ легкой степени, у 70 (46,7%) – средней степени. Степень тяжести дисплазии соединительной ткани в соответствии с шкалами значимости клинических маркеров, которые разработаны Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009): 67 (88,0%) пациенток имели легкую степень, 18 (12,0%) – умеренную степень. По степени выраженности фенотипических признаков НДСТ по Т.Ю. Смольновой у мужчин диагностирована легкая степень у 68 (45,3%) и средняя степень у 82 (56,7%) мужчин. По степени тяжести дисплазии соединительной ткани в соответствии с клиническими маркерами по Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой у мужчин диагностирована НДСТ: 116 (77,3%) – легкой степени, 34 (22,7%) – средней степени.

Возраст обследуемых пациенток варьировал от 23 до 43 лет, у мужчин от 23 до 60 лет. Средний возраст в основной группе у женщин - 33,1±2,8, не отличался от группы сравнения 34,2±3,7 и контрольной группы 33,7±5,2, у мужчин ситуация была подобна 35,3±4, 36,9±7,2 и 34±5,8 года соответственно (p>0,05). Большинство пациенток находились в активном репродуктивном возрасте до 35 лет: 96 (64,0%) основная, 22 (64,7%)

сравнения и 20 (80,0%) контрольная группа. Медико-социальную значимость исследования подчеркивает то, что нередко на экстракорпоральное оплодотворение идут пациентки позднего репродуктивного возраста старше 35 лет (54 (36,1 %) основная, 12 (35,4 %) группа сравнения и каждая восьмая в возрасте 41 год и старше, у которых наблюдается снижение к зачатию. Анализ возрастного состава мужчин показал, что каждый второй был позднего репродуктивного возраста после 35 лет (68 (45,3%) основная, 15 (44,1%) сравнения и 14 (56%) контрольная группа). Обращает внимание, что каждый четвертый мужчина в исследуемых группах в возрасте 41 год и старше. Из анамнеза констатирована альгодисменорея у каждой третьей 50 (33,3%) пациентки в основной группе и группы сравнения - 10 (29,4%), в отличии от контрольной - у каждой восьмой 3 (12,0%). У женщин с бесплодием, анализ генеративной функции показал, что количество беременностей в основной и группе сравнения варьирует от 0 до 6 и составило в среднем на одну женщину 1,0±0,3; искусственных абортов - 0,2±0,1, неразвивающихся беременностей - 0,3±0,1, причиной которых явилась недостаточность лютеиновой фазы ($p>0,05$). Следует отметить, что в основной группе только каждая 15-ая женщина имела в анамнезе роды, в группе сравнения каждая 8-ая, в то время как в контрольной группе у каждой второй был ребенок. Важным моментом из анамнеза является наличие трубной беременности у каждой десятой женщины с бесплодием (в основной – 14 (9,3%), в группе сравнения – 3 (8,8%)) и неразвивающейся беременности (4 (2,7%) и 2 (5,9%) соответственно), при отсутствии их в контрольной группе.

При наличии признаков НДСТ у каждой пациентки с бесплодием в среднем 3,9 соматических заболеваний, что в 1,4 раз чаще, чем у пациенток без них и в 3,6 раза - практически здоровых женщин ($p<0,001$). Среди соматической патологии первое ранговое место занимали заболевания

системы кровообращения (80,0±2,2), второе – болезни костно-мышечной системы (76,0±3,3), третье – системы пищеварения (50,6±2,1). У женщин без НДСТ соответственно желудочно-кишечного тракта (50,0±4,3), органов дыхания (47,0±2,9) и эндокринной системы (41,1±3,1).

Частота соматических заболеваний у мужчин основной группы 2,1, что в 2 раза реже, чем у женщин, в группе сравнения по одному, в контрольной - только у каждого второго пациента. У пациентов основной группы первое ранговое место занимали заболевания сердечно-сосудистой системы (62,2±1,2), второе – желудочно-кишечного тракта (45,3±2,2), третье – болезни нервной системы (нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу) и костно-мышечной системы (22,6±2,6).

Проведено исследование частоты фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии среди соматической патологии у пациенток основной группы и группы сравнения по выявлению факторов риска развития бесплодия в супружеской паре, с использованием модели распространения отношения шансов (ОШ) с расчетом доверительных интервалов с оценкой влияния признаков соматической патологии на возникновение бесплодия. У женщин с соединительнотканной дисплазией первое ранговое место занимают дорсопатии 76,0±3,3; второе – миопия 46,6±1,9; третье - нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу 36,0±1,1; четвертое - артериальная гипотония и пурпура, другие геморрагические состояния 8,0±2,1; пятое - аномалии развития почек 4,0±0,6. У пациенток группы сравнения на первом месте - нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу 32,3±1,4, частота которой не отличается от основной группы; на втором – миопия 20,5±2,3, но по отношению к основной группе в 2,3 раза выявлена реже; на третьем – дорсопатии 11,7±2,6, которые встречаются в 7 раз меньше, чем у пациенток с НДСТ; на четвертом - артериальная гипотония и пурпура, другие геморрагические состояния

5,8±1,1, частота которых в 1,3 раза реже обследуемых основной группы; на пятом - аномалии развития почек 2,9±0,7, что в 1,3 раза меньше, чем у женщин с НДСТ. Установлено пять значимых фактор риска развития бесплодия у женщин НДСТ. Наиболее сильное влияние на возникновение бесплодия у пациенток с НДСТ оказывают: дорсопатии (ОШ = 23,75, ДИ 95% 7,83 – 71,96, S=0,56), миопия (ОШ = 3,37, ДИ 95% 1,38 – 8,22, S=0,45), артериальная гипотония и пурпура (ОШ = 1,39, ДИ 95% 0,29 – 6,52, S=0,78), аномалии развития почек (ОШ = 1,37, ДИ 95% 0,16 - 11,81, S=1,10), нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу (ОШ = 1,17, ДИ 95% 0,53 - 2,59, S=0,40).

У мужчин основной группы первое ранговое место занимают болезни пищеварения: язвенная болезнь, ДЖВП, аппендицит 60,0±2,2; второе – в равной пропорции дорсопатии и нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу 22,6±2,6; третье – миопия 18,6±1,7; четвертое – болезни дыхания - 12,0±1,1. У мужчин группы сравнения на первом месте тоже заболевания органов пищеварения 32,3±1,4, но по отношению к основной группе встречается в 1,9 раз реже; на втором – нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу 20,5±2,3 частота которой такая же, как в основной группе; на третьем – болезни дыхания 11,7±2,6, частота заболеваний не отличается от пациентов с НДСТ. Анализируя влияние неблагоприятных показателей соматического здоровья, как факторов риска, способствующая инфертильности при оценке шанса у мужчин, позволил установить, что наиболее сильное влияние оказывают дорсопатии (ОШ = 9,67, ДИ 95% 1,27 – 6,90, S=1,03), болезни органов пищеварения (язвенная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), аппендицит) (ОШ = 3,13 ДИ 95% 1,42 – 6,90, S=0,40), миопия (ОШ = 2,37, ДИ 95% 0,67 - 8,31, S=0,64), нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу (ОШ = 1,13, ДИ 95% 0,45 – 2,82, S=0,46).

При анализе негативного воздействия показателей репродуктивного здоровья, как фактора риска развития женского бесплодия выявлено, что у пациенток основной группы первое место занимает хронический сальпингит и оофорит 41,3±4,2; второе – нейроэндокринные дисфункции яичников 32,0±3,1; третье – хронический эндометрит 30,6±3,1. У женщин группы сравнения первое ранговое место принадлежит дисфункциям яичников 32,3±1,4, частота которых не отличается от основной группы; второе – хронический сальпингоофорит 26,4±4,1, встречается в 1,5 раза реже по отношению к основной группе; третье – хронический эндометрит 23,5±1.6, частота которого в 1,3 раза реже. Анализируя, негативное влияние показателей гинекологического здоровья, как факторов риска при оценке шанса развития бесплодия у женщин с НДСТ, позволило установить, что наиболее сильное влияние оказывают воспалительные болезни тазовых органов: хронический сальпингоофорит (ОШ 1,95, ДИ 95%, 0,85 – 4,48, S=0,42), воспалительная болезнь матки (ОШ 1,43, ДИ 95%, 0,60 – 3,41, S=0,44), вторым по значимости фактором риска является эндометриоз (ОШ 1,21, ДИ 95%, 0,48 – 3,03, S=0,46), третьим – внутриматочные синехии (ОШ 1,14, ДИ 95%, 0,23 – 5,47, S=0,79). Следовательно, среди гинекологических заболеваний ведущими были воспалительные заболевания репродуктивных органов, которые обусловливают трубно-перитонеальный фактор бесплодия, сопровождающийся первичным бесплодием (72,0%) более 5 лет (64,0%).

Таким образом, в супружеских парах с бесплодием высокий уровень соматической, как женской, так и мужской, и гинекологической заболеваемости. В структуре соматической патологии лидирующими факторами в супружеской паре являются болезни кровообращения, пищеварительной системе, миопия, нейроциркуляторная дистония. В структуре гинекологической патологии у женщин с бесплодием лидируют воспалительные болезни женских половых органов.

Анализ фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии, показал, что в среднем на одну женщину приходилось 4,9, на одного мужчину - 3,7 признаков. Преобладала I степень тяжести НДСТ. Среди висцеральных признаков у женщин преобладали мягкие уши (56,0%), миопия (46,6%), астеническое телосложение (45,3%), у мужчин – астеническое телосложение (60,0%), мягкие уши (58,6%), гипермобильность суставов (26,5%); локомоторных соответственно сколиоз (46,7%), (26,6%) и плоскостопие (34,6%), (26,6%), кожных – у женщин - повышенная растяжимость кожи (32,0%), у мужчин - грыжи в детстве (24,0%).

Психоэмоциональные изменения наиболее выражены в супружеской паре основной группы: у женщин высокий уровень личностной (47,7 ± 0,9) и ситуативной тревожности (48,7 ± 1,2) ($p<0,001$), у мужчин высокий уровень ситуативной тревожности (45,3 ± 0,8), при умеренной личностной тревожности (38,2 ± 0,8) ($p<0,001$). Достоверно выше уровень тревоги и депрессии у женщин с НДСТ (9,3±1,2 и 8,8 ± 0,9 соответственно) в сравнении с женщинами без нее (6,0 ± 0,4 и 5,6 ± 0,8 соответственно) ($p<0,001$). Уровень тревоги и депрессии достоверно выше у мужчин с соединительнотканной дисплазией и составляет 8,7 ± 0,8 и 9,4 ± 0,7 баллов соответственно ($p<0,001$). Качество жизни у женщин и мужчин основной группы снижено по физическому компоненту 55,2±0,5 и 56,4±0,6 ($p<0,001$) и психологическому компоненту здоровья 50,4±0,9 и 52,4±0,7 баллов ($p<0,001$).

Следует отметить, что в сыворотке крови уровень цинка (12,9±0,8) у пациенток I подгруппы достоверно выше ($p<0,001$). Достоверных отличий концентраций ионов магния и цинка в сыворотке крови у пациенток групп сравнения и контроля не получено ($p>0,05$). Установлено, что у женщин I подгруппы при нормальном уровне магния от 0,80 до 0,87 ммоль/л и цинка от 12,5 до 13,4 мкмоль/л в сыворотке крови, а также в контрольной группе

0,84±0,02 и 12,0±0,6 соответственно наступает беременность, подтвержденная ультразвуковым исследованием.

Всем пациенткам с бесплодием проведена контролируемая стимуляция овуляции с учетом оценки овариального резерва. Анализ овариального резерва исследуемых групп, показал, что в основной группе достоверно выше базальный уровень ФСГ (10,2±1,1), ниже значение АМГ (2,2±0,5) и число антральных фолликулов (10,0±1,9) в сравнении с контрольной группой ((7,3±0,9, 4,2±0,7 и 16,0±2,8 соответственно) ($p<0,05$). Важно отметить, что у женщин с НДСТ характерно снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови - 33,0±1,2, в сравнении с практически здоровыми женщинами (42,0±0,9) ($p<0,001$).

Во время пункции фолликулов от каждой пациентки I, II подгруппы и группы сравнения было получено 5,0±1,0 3,5±0,6, и 6,4±1,4 ооцитов соответственно ($p>0,05$). Достоверно чаще были получены зрелые ооциты в первой подгруппе (4,8±0,8) в сравнении со второй (2,9±0,3) ($p<0,01$). Во II подгруппе достоверно меньше качественных эмбрионов на третьи и пятые сутки развития в сравнении с I подгруппой и группой сравнения ($p<0,001$). У 8 пациенток II подгруппы эмбрионы остановились в развитии, у каждой второй был отрицательный результат, клиническая беременность констатирована только в 28,2%, в то время как в I подгруппе отрицательный результат был только у каждой третьей, клиническая беременность наступила в 42,8,0%. Особо следует выделить, что правильное ведение прегравидарного периода женщин с НДСТ позволяет в два раза чаще получить клиническую беременность – 42,8%.

Таким образом, что ионы магния и цинка участвуют в созревании ооцитов и развитии эмбрионов. Наибольшее количество высококачественных эмбрионов и частота раннего дробления в первой подгруппе, чем во второй, что подтверждается результатами исследований. При анализе

эмбриологических показателей между группой пациенток без НДСТ и женщинами с НДСТ, прошедшими прегравидарную подготовку не было получено достоверной разницы между количеством зрелых ооцитов, количеством нормально оплодотворенных ооцитов, процентом оплодотворения, числом эмбрионов на перенос, качеством перенесенных эмбрионов ($p>0,05$).

Клиническая беременность у наблюдаемых женщин наступала при средней концентрации магния 0,96±0,03 ммоль/л и цинка 11,8±0,2 мкмоль/л в фолликулярной жидкости. Достоверно чаще клиническая беременность зафиксирована у пациенток первой подгруппы, чем во второй (соответственно 42,8±2,8 по сравнению с 28,1±0,9 на 100 обследуемых). Важно отметить, что каждая вторая женщина I подгруппы имела клиническую беременность. Достоверно чаще преклинические потери (биохимическая беременность) происходили у пациенток II подгруппы ($P<0,01$). У женщин с НДСТ клиническая беременность в программе ЭКО и ПЭ наступает наиболее часто – 42,8% на фоне усовершенствованной прегравидарной подготовки при уровне магния в сыворотке крови до 0,84, в фолликулярной жидкости до 0,97 ммоль/л и цинка соответственно до 13,2 и 12,8 мкмоль/л в овуляторную фазу. Следует особо указать, что концентрация магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости снижается прямо пропорционально степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

При сниженной концентрации магния (0,78±0,02) и цинка (6,8±0,5) в фолликулярной жидкости, нормальном уровне магния (0,86±0,03) и сниженной концентрации цинка (7,2±0,3) в сыворотке крови замедляется дробление, развитие эмбрионов, что сопровождалось отрицательным результатом программы ЭКО ($p<0,01$). Нормальная концентрация магния 0,84±0,02 ммоль/л и цинка 12,0±0,2 мкмоль/л в сыворотке крови и

соответственно 0,93±0,03 ммоль/л и 11,0±0,4 мкмоль/л в фолликулярной жидкости закончилась биохимической беременностью. Уровень магния 0,85±0,02 ммоль/л и цинка 13,2±0,5 мкмоль/л в сыворотке крови и соответственно 0,97±0,05 ммоль/л и цинка 12,8±0,7 мкмоль/л в фолликулярной жидкости дает клиническую беременность.

При исследовании концентрации ионов магния в сыворотке крови у женщин с бесплодием достоверных отличий концентрации Mg^{2+} СК у пациенток с НДСТ I и II степенью тяжести и без НДСТ не наблюдалось ($p>0,05$). Концентрация Zn^{2+} СК у женщин основной группы была достоверно ниже в сопоставлении с группой сравнения ($p<0,05$) и особенно при II степени тяжести НДСТ ($p<0,001$). Пациентки с бесплодием и НДСТ имеют дефицит ионов магния и цинка как в сыворотке крови, так и в фолликулярной жидкости.

Пациентки с более высокой балльной оценкой степени выраженности соединительнотканной дисплазией были связаны с различной патологией репродуктивной системы, при изучении которой, выявлена корреляционная зависимость между НДСТ I степени тяжести и концентрацией Mg^{2+} в сыворотке крови ($R= 0,31$ $p<0,05$), связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) – умеренная; между НДСТ II степени выраженности и концентрацией Mg^{2+} в сыворотке крови ($R= 0,65$ $p<0,05$), связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) – умеренная. Имеется корреляция НДСТ I степени выраженности и концентрацией Zn^{2+} в сыворотке крови ($R = 0,13$ $p<0,05$), связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) связи слабая; между НДСТ II степени и концентрацией Zn^{2+} в сыворотке крови ($R = -0,525$ $p<0,05$), связь между исследуемыми признаками - обратная, теснота (сила) связи умеренная. Выявлена корреляционная зависимость между НДСТ I степени и концентрацией Mg^{2+} в фолликулярной жидкости ($R = 0,32$ $p<0,05$), связь

между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) связи – умеренная; между НДСТ II степени и концентрацией Mg^{2+} ФЖ (R = 0,27 p<0,05), связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) связи – слабая. Имеется корреляция НДСТ I степени и концентрацией Zn^{2+} в фолликулярной жидкости (R = 0,48 p<0,05), связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) связи – умеренная; между НДСТ II степени и концентрацией Zn^{2+} ФЖ (R = -0,53 p<0,05), связь между исследуемыми признаками - обратная, теснота (сила) связи – умеренная.

Нами разработан патент на изобретение № 2648839 РФ, МПК G01N 33/50, «Способ прогнозирования наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения» для прогнозирования наступления беременности в программе ЭКО при селективном переносе эмбрионов путем оценки качества ооцитов и эмбрионов, с исследованием концентрации магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости, содержащей ооцит-кумулюсный комплекс, с последующим вычислением значения канонической линейной дискриминантной функции по формуле:

$$КЛДФ=23,44 *Mg^{2+} СК + 3,45 *Zn^{2+} СК + 49,94 *Mg^{2+} ФЖ + 5,65 *Zn^{2+} ФЖ$$

Установлено, что значение канонической линейной дискриминантной функции равное или выше 140,94 позволяет сделать заключение о благоприятном прогнозе наступления беременности. На положительный результат программы ЭКО и ПЭ имеет влияние переменная магния и цинка в фолликулярной жидкости.

Выводы:

1. Наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани и бесплодия в супружеской паре сопровождается высокой частотой соматической патологии (заболевания системы кровообращения, болезни костно-мышечной системы, пищеварения и нервной) ($p<0,001$). Психоэмоциональные изменения наиболее выражены у женщин, проявляющиеся в высоком уровне личностной и ситуативной тревожности ($p<0,001$), у мужчин высокий уровень ситуативной тревожности, при умеренной личностной тревожности ($p<0,001$). Качество жизни у супругов снижено по физическому и психологическому компоненту здоровья ($p<0,001$). В структуре гинекологических заболеваний у женщин лидируют воспалительные заболевания органов малого таза ($p<0,001$), сопровождающиеся первичным бесплодием.

2. При недифференцированной дисплазии соединительной ткани I - II степени среди висцеральных признаков у женщин преобладали мягкие уши, миопия, астеническое телосложение, у мужчин – астеническое телосложение, мягкие уши, гипермобильность суставов; из локомоторных соответственно сколиоз и плоскостопие, из кожных – повышенная растяжимость кожи и грыжи в детстве.

3. Концентрация магния и цинка в сыворотке крови (0,82±0,06) и (9,6±0,2) и фолликулярной жидкости (0,83±0,02) и (7,2±0,2) ($p<0,001$) у женщин с бесплодием находится в прямой корреляционной зависимости от степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Установлена прямая корреляционная зависимость умеренной связи ($R=0,65$ $p<0,05$) между концентрацией магния, цинка и степенью тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани ($R = 0,48$ $p<0,05$).

4. Применение препаратов магния и цинка в прегравидарном периоде способствует увеличению в среднем концентрации магния в сыворотке крови

до 0,83±0,02 ммоль/л, в фолликулярной жидкости до 0,96±0,03 ммоль/л, цинка до 12,9±0,8 мкмол/л и 11,8±0,2 мкмоль/л соответственно ($p<0,001$). Оптимальная концентрация магния 0,96±0,03 ммоль/л и цинка 11,8±0,2 мкмоль/л в фолликулярной жидкости в овуляторную фазу цикла, позволила увеличить количество зрелых ооцитов в 1,4 раза, раннего дробления в 1,6 раз, высококачественных эмбрионов в 8 раз и в 2 раза чаще наступление клинической беременности.

5. По оценке шансов наиболее выраженное влияние на возникновение бесплодия у обследуемых женщин оказывают: дорсопатии, болезни глаз, артериальная гипотония, хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит, эндометриоз; у мужчин - дорсопатии, заболевания системы пищеварения, болезни глаз. Для прогнозирования наступления беременности в супружеской паре с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в программе экстракорпорального оплодотворения значение канонической линейной дискриминантной функции должно соответствовать ≥ 140,94.

Практические рекомендации:

1. В прегравидарном периоде совместно с терапевтом следует:

a) Выявить наличие фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, изучить концентрацию магния и цинка в сыворотке крови;

b) Выделить группу женщин с недифференцированной дисплазии соединительной ткани, имеющих наибольший шанс бесплодия: дорсопатии (ОШ = 23,75, ДИ 95% 7,83 -71,96, S=0,56), болезни глаз (ОШ = 3,37, ДИ 95% 1,38-8,22, S=0,45), артериальная гипотония и пурпура (ОШ = 1,39, ДИ 95% 0,29-6,52, S=0,78); мужчин с наибольшим шансом развития соединительнотканной дисплазией: дорсопатии (ОШ = 9,67, ДИ 95% 1,27-73,34, S=1,03), болезни органов пищеварения (ОШ = 3,13 ДИ 95% 1,42-6,90, S=0,40), болезни глаз (ОШ = 2,37, ДИ 95% 0,67-8,31, S=0,64).

c) Уделить внимание тому, что наибольший шанс иметь бесплодие у женщин, страдающих хроническим сальпингоофоритом (ОШ 1,95, ДИ 95%, 0,85 – 4,48, S=0,42), хроническим эндометритом (ОШ 1,43, ДИ 95%, 0,60 – 3,41, S=0,44) и эндометриозом (ОШ 1,21, ДИ 95%, 0,48 – 3,03, S=0,46).

2. Значение канонической линейной дискриминантной функции равное 140,94 или выше позволяет сделать заключение о благоприятном прогнозе наступления беременности.

3. Для наступления клинической беременности наиболее оптимальной является средняя концентрация магния 0,96±0,03 ммоль/л и цинка 11,8±0,2 мкмоль/л в фолликулярной жидкости в овуляторную фазу цикла.

4. Всем пациенткам с НДСТ в прегравидарном периоде при планировании самостоятельной беременности, особенно в программе ЭКО и ПЭ, необходимо назначать органическую соль магния (Магнерот) в дозе 1500 мг/сутки и цинк, содержащий препарат (Цинкит) 20 мг/сутки в течение от 3 до 6 месяцев до планируемой беременности.

Список литературы:

1. Арсентьев, В.Г. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса-Данло [текст] / Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. // Педиатр. - 2018. - Т. 9. - № 1. - С. 118-125.
2. Адамян, Л.В. Эндометриоз. Диагностика, лечение и реабилитация [текст] / Адамян Л.В. // М. 2013. – 65с.
3. Адамян, Л.В. Переживание бесплодия и копинг-стратегии женщин фертильного возраста [текст] / Адамян Л.В., Филиппова Г.Г., Калинская М.В. // Медицинский вестник северного кавказа. – 2012. - №3. –С. 101-105
4. Адамян, Л.В. Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы) [текст] / Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В. // Проблемы репродукции. – 2018. – № 2. – С. 28-33.
5. Айзятулова, Э. М. Личностные особенности, отношение к болезни, уровень тревожности у женщин в бесплодном браке [текст] / Айзятулова Э. М. // Медицинская психология, 2013. - № 3 – С.29-33
6. Айрапетов, Д.Ю. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия [текст] / Айрапетов Д.Ю. // Научный журнал «Акушерство и гинекология» -М - 2008 -№2 - С 35-41.
7. Анисимова К.А. Психологические особенности отношения к будущему ребенку у женщин во время беременности [текст] / Анисимова К.А. // Психолог. — 2014. - № 1. - С.1-24.
8. Арсентьев В.Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей [текст]: автореф. дисс. докт. мед. наук. СПб, 2013; 40.
9. Артифексова, М.С. Показатели качества жизни мужчин, состоящих в бесплодном браке [текст] / Артифексова М.С., Бородачева И.В., Сергеев М.Ю. // Проблемы репродукции. - 2015. №21(5). - С. 84-88

10. Ахмедли, К.Н. Особенности дефицита макро- и микроэлементов при дисплазии соединительной ткани [текст] / Ахмедли К.Н. // «Современная педиатрия СП» - 2017-№4 (84)- С. 117-119
11. Бадриева, Ю.Н. Исходы для матери и плода у беременных с пролапсом митрального клапана [текст]/ Ю.Н. Бадриева, Ф.К. Тетелютина, Т.В. Сушенцова // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». - выпуск 9. - Киров, 2013. - С. 3-6.
12. Боровиков В.П. Программа STATISTICA для студентов и инженеров [текст] // М. КомпьютерПресс, 2001. -301 с.
13. Боярский, К.Ю. Молекулярные процессы фолликулогенеза. От овуляции до формирования желтого тела (обзор литературы) [текст] / Боярский К.Ю., Кахиани Е.И. // Проблемы репродукции, 2018. - №2. – С. 9-22.
14. Викторова, И. А. Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах [текст] / Викторова И. А., Нечаева Г. И., Киселева Д. С., Калинина И. Ю. // Лечащий врач. 2014. - №9. – С.76-81.
15. Газазян, М.Г. Особенности менструальной функции у девочек-подростков с признаками дисплазии соединительной ткани [текст] / Газазян М.Г., Хурасева А.Б., Милюкова М.Ю. // Практическая медицина. Акушерство и гинекология. – 2012. – № 9(65). – С. 355.
16. Галимова, Э.Ф. Мужская фертильность: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (обзор литературы) [текст] / Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н. // Проблемы репродукции. 2015. -№21(5). - С.89-95.
17. Гарданова, Ж.Р. Беременность и депрессивные расстройства [текст] / Гарданова Ж.Р., Серов В.Н., Короткова Н.А. // Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. - М., 2016. 1136с.

18.Громова, О. А. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов [текст] / Громова О. А., Торшин И.Ю. // Кардиология. – 2014. –№ 54 (7). – С. 66–72.
19.Громова, О. А. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России [текст] / Громова О. А., Калачева И.Ю // Фарматека. – 2013. – № 6 (259). – С. 115–29.
20.Громова, О.А. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития [текст] / Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. // Акушерство и гинекология. 2017. №8. С. 10-20.
21.Демидов, Р.О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению [текст] / Демидов Р.О., Лапшина С.А. и др. // Практическая медицина. 2015. №4. С. 37-41.
22.Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб./ Росстат. – М.2015. – 263с.
23.Джобава, Э.М. Прегравидарная подготовка как скрининг и рутинная практика. Международный опыт и клинические рекомендации [текст]/ Джобава Э.М. // Акушерство и гинекология. 2016. - № 11. - С. 16-21.
24.Дубинская, Е.Д. Бесплодие и спаечный процесс в малом тазу: отдаленные результаты лечения [текст] / Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. и др. // Акушерство и гинекология. 2013. №7. С. 40-44.
25.Жижин, К.С. Особенности использования статистики в медицинских исследованиях [текст] / К.С. Жижин, М.Я. Занина // Современные наукоемкие технологии. - 2014. - № 6. - С. 79.
26.Загртдинова, Р. М. Методы коррекции преждевременного старения кожи при дисплазии соединительной ткани [текст] / Загртдинова Р. М., Кононова Н. Ю., Данилова О. В. // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2013. -№3 -С.82-84.

27. Ильина И.Ю. Особенности диагностики, лечения, ведения гинекологических заболеваний у больных с дисплазией соединительной ткани: автореф. дисс. докт. мед. наук. [текст] / Ильина И.Ю. //М. 2013. 39с.
28. Иванова, И. И. Особенности течения болезней мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани [текст] /Иванова И.И. // Российский педиатрический журнал. - 2014. - № 4. - С. 32
29. Кадурина, Т. И. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Часть 2 [текст]/ Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н.// Медицинский вестник северного Кавказа 2016. Т. 11. № 2. Вып. 2. -С.5-32
30. Калаева, Г. Ю. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков [текст]/ Калаева Г. Ю., Хохлова О.И. // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014. - №5. -С. 52-58
31. Калмыкова, А.С. Семейные проявления недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани и ассоциированная соматическая патология [текст] / Калмыкова А.С., Н. А. Федько и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа 2016. Т. 11. № 2. Вып.2. – С. 264-267
32. Кан, Н.Е. Балльная шкала недифференцированной дисплазии соединительной ткани в прогнозировании акушерских осложнений [текст] / Кан Н.Е., Э.Ю. Амирасланов, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 7. - С. 38-42.
33. Кесова, М.И. Беременность и недифференцированая дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: автореф. дис. д-ра м.н. [текст] / М.И. Кесова // М., 2012. – 45с.
34. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) утверждены на

XII Национальном конгрессе терапевтов 22-24 ноября 2017 года [текст] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13. № 1.2. – С.137-209

35. Коган, Е. А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани в сочетании с наследственными тромбофилиями как причина первичного женского бесплодия [текст] / Коган Е.А., Николенко В.Н., Занозин А.С., Демура Т.А. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. Т. 11. № 2.- С. 323 - 326
36. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025года [электронный ресурс] URL:http://www.demoscope.ru/weekly/knigi/koncepciya/koncepciya25.html.
37. Кононова, Н. Ю. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [текст]/ Кононова Н. Ю., Чернышова Т. Е. // Архив внутренней медицины. 2015;5(3.23). С.23-26.
38. Корсак, В. С. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов [текст]/ Корсак В. С. // Спец. Изд. Мед. Книг, 2015. –240с.
39. Краснопольская, К.В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке [текст]/ Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. // М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. С.240.
40. Кудинова, Е. Г. Риск репродуктивных нарушений у девочек-подростков с дисплазией соединительной ткани [текст] / Кудинова Е. Г.// Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. №4. - С. 31 – 32.
41. Кудинова, Е. Г. Репродуктивное здоровье женщин с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани: автореф. дис. д-ра мед. наук. / Кудинова Е. Г М., 2015.

42. Кудинова, Е.Г. Особенности беременности у пациенток с аномальным коллагенообразованием и нарушениями системы гемостаза [текст] / Кудинова Е.Г. // РМЖ. 2016. №15. - С. 1026-1032.
43. Кулаков, В. И. Бесплодный брак [текст]/ Кулаков В. И. // М., 2005. – с. 610
44. Королькова, А.И. Антимюллеров гормон как показатель фертильности женщин позднего репродуктивного возраста [текст]/ Королькова А.И., Мишиева Н. Г. и др. // Проблемы репродукции, 2018. - № 2 С. 23 – 27
45. Лиманова, О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных [текст]/ Лиманова О.А., Торшин И.Ю. и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(2): 5-15.
46. Лукина, Т.С. Математическое моделирование анализа течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [текст] / Т.С. Лукина // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - Т. XIX. - № 1. - С. 50.
47. Лукина, Т.С. Медико-организационные мероприятия по улучшению качества и эффективности дородовой подготовки беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. к.м.н. [текст] / Т.С. Лукина. // М., 2014. – 24с.
48. Ляховецкий, Б.И. Кожные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. к.м.н. [текст] / Ляховецкий Б.И. // Екатеринбург. – 2012. – 22 с.
49. Макацария, А.Д. Современный взгляд на патогенез и профилактику угрожающих жизни осложнений при ведении беременности и родоразрешении у пациенток с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Вбера-Ослера) [текст] / Макацария А.Д., Радецкая Л.С. // Акушерство и гинекология. 2018. - №1. - С.127-134.

50. Мансурова, И. Б. Влияние курения на репродуктивную и эректильную функции у мужчин (обзор литературы) [текст] / Мансурова И. Б. // Медицина. - 2014. - №8. С.58-61
51. Мартынов, А. И. Влияние магния оротата на кардиоваскулярные риски [текст]/ Мартынов А. И., Акатова Е. В., Николин О. П., Урлаева И. В. // Терапия. 2016. - №5. – С.52-57.
52. Моцная, О.В. Особенности клинического течения и оптимизация подходов к лечению первичной дисменореи на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек подростков: дис. канд. мед. наук. [текст] / Моцная О.В. // Санкт-Петербург, 2012; 139.
53. Назаренко, Т. А. Стимуляция функции яичников [текст] / Назаренко Т.А. – 5-е изд., доп. и перераб. // М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 288с.
54. Назаренко, Т. А. Бедный ответ [текст]/ Назаренко Т. А., Краснопольская К. В. // М.: МЕДпресс-информ, 2013. С. 4–44
55. Назаренко, Л.Г. Фенотипические особенности беременных низкого роста с позиций дисплазии соединительной ткани [текст]/ Назаренко Л.Г. // Здоровье женщины. - 2013. - № 5 (81). - С. 83.
56. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций // Педиатрия. — 2014. — Т. 93, № 5 (Приложение). - С.1-40.
57. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, разработанные группой специалистов секции «Дисплазия соединительной ткани» РНМОТ, утверждены на X Национальном конгрессе терапевтов 14–16 октября 2015 года. // Медицинский вестник Северного Кавказа 2016. Т. 11. № 1. – 72с.

58. Никифорова, Н.В. Особенности клинического течения беременности ранних сроков и содержания магния в сыворотке крови и в эритроцитах у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [текст] / Н.В. Никифорова, Н.В. Керимкулова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2013. - № 5. - С. 34-38.
59. Онищенко, А.С. Бесплодие трубного происхождения: клинический анализ успехов и неудач программы ЭКО [текст] / Онищенко А.С., Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Кузьмичев Л.Н. // Проблемы репродукции. 2013. № 2. – С. 56-61
60. Петри А. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие [тест] / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. // М., 2010. - 275с.
61. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Российский сборник научных трудов с международным участием, вып. 3 / Под ред. С.Ф. Гнусаева,Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. Москва –Тверь –Санкт-Петербург, 2013. –с. ил. – Режим доступа: http://www.tvergma.ru
62. Радзинский, В. Е. Нерешенные проблемы современной гинекологии: Quo vadis? [текст]/ Радзинский В. Е., Хамошина М. Б. // Доктор.Ру. 2016. № 7 (124). С. 4–9.
63. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных [текст] / О.Ю. Реброва. // М., 2006. - 312с.
64. Реушева, С.В. Современные методы физических исследований коллагена при недифференцированной дисплазии соединительной ткани [текст] / Реушева С.В., Реушев М.Ю., Пастухова С.Ю., Паничева Е.С. // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 11. – С. 24-26.
65. Рудакова, Е.Б. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии [текст]/

Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В. и др. // Медицинский совет. 2015.-№9. - С.46–54.

66. Рудакова, Е.Б. Возможности улучшения результативности ЭКО и ПЭ у пациенток старшего репродуктивного возраста [текст] / Рудакова Е.Б., Федорова Е.А., Сергеева И.В. // Лечащий врач. - 2017. - №12. – С.11-16

67. Сахабутдинова, Е.П. Состояние показателей обмена гликопротеинов и коллагена в условиях развития плацентарной недостаточности при позднем гестозе [текст] / Сахабутдинова Е.П., Тетелютина Ф.К., Шараев П.Н. // Здоровье, демографии, экология финно-угорских народов. Ижевск, 2012; 3: 79-81.

68. Серов, В.Н. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных [текст] / Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. // Акушерство и гинекология. – 2014. - №6. – С.33-40.

69. Смольнова Т.Ю. Особенности гемодинамики и ее связь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин при дисплазии соединительной ткани [текст] / 69. Смольнова Т.Ю. // Клиническая медицина. — 2013. — Т. 91, №10. — С. 43-48.

70. Смольникова, В.Ю. Возможности неинвазивной оценки состояния ооцита и эмбриона при проведении программ ВРТ по профилю экспрессии мРНК факторов роста в фолликулярной жидкости [текст] / Смольникова В.Ю., Калинина Е.А. и др. // Акушерство и гинекология. 2014; 9:36-43.

71. Стеняева, Н.Н. Психосоматические и сексуальные расстройства у женщин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий [текст]/ Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Чаусов А.А., Григорьев В.Ю. // Акушерство и гинекология. 2018. №4. – С. 86-93.

72. Степанова, Е.А. Нарушение менструального цикла у девочек-подростков с дисплазией соединительной ткани [текст] / Степанова Е.А., Колесников С.И. //Журнал "Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра

Сибирского отделения Российской академии медицинских наук"-М-2012 №2-С. 49-53.

73. Степанова, Е.А. Особенности менструальной функции у девочек-подростков с системной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. к.м.н. [текст]/ Степанова Е.А. // Иркутск. – 2012. – 22 с.

74. Сушенцова, Т.В. Особенности функционального состояния сердца в течение беременности у женщин с пролапсом митрального клапана [текст] / Сушенцова Т.В., Бадриева Ю.Н., Тетелютина Ф.К., Романских О.В. // Материалы I национального форума «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации». - Ростов-на-Дону, 2012.-С.48-49.

75. Творогова, Т.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков [текст]/ Творогова Т.М., Воробьева А.С. // РМЖ. 2012. №24. С. 1215

76. Троегубова, Н.А. Содержание макро– и микроэлементов в слюне юных спортсменов [текст]/ Троегубова Н.А., Рылова Н.В., Гильмутдинов Р.Р. //Практическая медицина. – 2013. - № 6 (75). - С. 170-171.

77. Тетелютина, Ф.К. Особенности метаболизма соединительной ткани у беременных с пролапсом митрального клапана [текст] / Тетелютина Ф.К., Бадриева Ю.Н., Сушенцова Т.В. //Журнал «Современные проблемы науки и образования»-М-2015-№4-С. 1-9.

78. Троегубова, Н.А. Особенности метаболизма макро- и микроэлементов у детей и подростков, занимающихся спортом: дис. к.м.н. [текст] /Троегубова Н.А. // Казань, 2016. – 129 с.

79. Уварова, Е. В. Особенности биоценоза влагалища и шейки матки у первобеременных молодых женщин с наследственными нарушениями соединительной ткани и расстройствами менструаций [текст] / Уварова Е. В. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. №1. – С.28 – 34.

80. Углова, Д.Ф. Перинатальные исходы у беременных с врожденными пороками сердца на фоне соединительнотканной дисплазии: автореф. дисс. канд. мед. наук. [текст] / Углова Д.Ф. // Волгоград, 2013; 24.
81. Усачёва, О.С. Индивидуально-личностные особенности женщин, страдающих бесплодием неясной этиологии [электронный ресурс] / Усачёва О.С., Блюм А.И. // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 1.
82. Улубиева, Е.А. Влияние магния на сердечно-сосудистую систему у женщин [текст] / Улубиева Е.А, Автандилов А.Г. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2016;12(1). – С. 87-93
83. Федотова, С. А. Особенности социально-психологической адаптированности подростков с дисплазией соединительной ткани [текст] / С. А. Федотова // Вестник Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова. Сер. Гуманитарные науки. — 2013. — № 4 (26). — С. 141-143
84. Хашукоева, А.З. Витамино-минеральные комплексы: подготовка к беременности, течение беременности, влияние на плод [текст] / Хашукоева А.З., Дугиева М.З., Ильина И.Ю., Кузнецова О.В., и др. // Акушерство и гинекология. 2016. №9. С. 126-131
85. Чечулина, О.В. Соматическое и репродуктивное здоровье девочек-подростков при синдроме соединительнотканной дисплазии [текст] / Чечулина О.В., Данилова О.В., Орлова Ю.А. // Практическая медицина. – 2012. – № 9 (65). – С. 87–91.
86. Яковлев, В. М. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей [текст] / Яковлев В. М., Нечаева Г. И., Мартынов А. И., Викторова И. А. // М.: КСТ Интерфорум, 2016. -С.2-75

87. Ящук, А.Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани [текст] / Ящук А.Г., Масленников А.В. и др. // Практическая медицина. – 2016. -№1 (93). – С. 37-41
88. Ades L. CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome // Heart Lung Cire 2007-Vol. 16.- №1.- P. 28-30.
89. Ades, L. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan sVndrome / L. Ades // Heart Lung Circ. - 2007. - №16. - P. 28-30.
90. Adib, N. Joint hypermobility syndrome in childhood / N. Adib [et al.] // Rheumatology. - 2005. - №2. - P. 402-408.
91. Al-Kindi R., Al-Bulushi A. 2011. A Prevalence and impact of dysmenorrhoea among Omani High School students. Sultan Qaboos University Medical Journal, 11 (4): 485−491.
92. Agarwal A.K., Agarwal A. 2010. A study of dysmenorrhea during menstruation in adolescent girls. Indian Journal of Community Medicine, 35 (1): 159−164.
93. Agrotis, A. Transforming growth factor-beta, cell signaling and cardiovascular disorders / A. Agrotis, N. Kalinina, A. Bobilc // Curr. Vase. Pharmacol. - 2005. - Vol.3. - P. 55-61.
94. Beighton P., Grahame R., Bird H. 2012. Hypermobility of Joints. London, Springer (Fourth Edition), 220.
95. Bobkowski, W. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse / W. Bobkowski, A. Nowak, J. Durlach/ZMagnes Res. - 2005. - Vol. 18, № l. - P. 35-52.
96. Boudoulas, H. EtiologV of valvular heart disease in the 21 stV. Cen-turV. / H. Boudoulas // Hellenic J. Cardiol. - 2002. - №43. - P. 183-188.
97. Bouknight D.P., O'Rourke R.A. Current management of mitral valve prolapse //Am. Fam. Physician.- 2000,- Vol.61, № 11.- P.3343-3354

98. Bravo J.F., Wolff C. Clinical Study of Hereditary Disoders of Connective Tissues in a Chilean Population. Joint Hypermobility Syndrome and Vascular Ehlers-Danlos Syndrome // Arthritis & Rheumatism 2006 - Vol. 54 - № 2.-P. 515-523.
99. Burguet A, Agnani G. [Smoking, fertility and very preterm birth][Article in French] J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2003 Feb;32(1 Suppl):1S9016.
100. Bonow, R.O. ACC/AHA 2006 Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease Bonow R.O. [et al.] // Circulation. August 1, 2006. - P.146.
101. Bonow, R.O. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease / R.O. Bonow // Circulation. 2006. - №1 (8). - P. 148.
102. Bullarbo M., Nestler A., Nielsen T., Kolisek M., Vormann J., Rylander R. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. Arch. Gynecol. Obstet. 2013; 288(6):1269-74.
103. Emily L. Que, Reiner Bleher, Francesca E. Duncan, Betty Y. Kong, Sophie C. Gleber, Stefan Vogt, Si Chen, Seth A. Garwin, Amanda R. Bayer, Vinayak P. Dravid, Teresa K. Woodruff, Thomas V. O'Halloran Nature Chemistry 7,130–139 (2015).
104. Groenink, M. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial / M. Groenink, A. W. den Hartog, R. Franken [et al.] // Eur. Heart J. – 2013.
105. Gude, N.M. Magnesium regulates hypoxia-stimulated apoptosis in the human placenta / N.M. Gude, J.L. Stevenson, E.K. Moses, R.G. King // Clin Sci (Lond). – 2000. – Vol. 98 (4). – P. 375-380.
106. Hayek, E. Mitral valve prolapse: old beliefs yield to new knowledge / E. Hayek, B. Griffin //CIeve Clin. J. Med. – 2002. - Vol.69, №11. - P.889-896.
107. Hayek, E. Mitral valve prolapse / E. Hayek, C.N. Gring, B.P. Griffin // Lancet. - 2005. - Vol. 365. - P. 507-518.

108. Hjelmstedt A, Gender differences in psychological reactions to infertility among couples seeking IVF- and ICSI-treatment// Acta Obstet Gynecol Scand. 2005. Vol.78, №1. P.42 – 49.

109. Igondjo-Tchen, S. Marfan syndrome, magnesium status and medical prevention of cardiovascular complications byhemodynamic treatments and antisense gene therapy / S. Igondjo-Tchen, N. Pages, P. Bac [et al.] //Magnes. Res.-2003. - Vol.16, № 1. - P.59-64.

110. Kong, B.Y.; Duncan, F.E.; Que, E.L.; Kim, A.M.; O'Halloran, T.V.; Woodruff, T.K. "Maternally-derived zinc transporters ZIP6 and ZIP10 drive the mammalian oocyte-to-egg transition," Mol. Hum. Reprod. 2014, 20, 1077-1089.

111. Pook M. Distress of infertile males after fertility workup: A longitudinal study// Journal of Psychosomtic Research 2002. № 53. – P. 1147-1152.

112. Campagne D.M., Should fertilization treatment start with reducing stress?// Human Reproduction 2006. Vol.21, №7. – P.1651-1658

113. Cheng T.O. Sudden Cardiac Death in Mitral Valve Prolapse //Circulation.-2001,- Vol.103, № 16,- P.88

114. Chiuve SE, Curhan GC, Taylor EN et al. Dietary and Plasma Magnesium and Risk of Coronary Heart Disease Among Women. J Am Heart Assoc 2013; 2(2):2-20.

115. Classen, H.G. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence / H.G. Classen // Rom J Intern Med. – 2004. – Vol.42(3). – P. 491-501.

116. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. Nicotine Tob Res. 2004 Apr;6 Suppl 2:S125040.

117. Connolly, H.M. Pregnancy and the Heart / H.M. Connolly // Mayo Clinic Cardiology Review ed. by J.G. Murphy. Philadelphia: Wolters Kluwer. -2000. - P. 533-547.

118. Corcoran B.M. Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendi-neae of dogs with myxomatous degeneration / B.M. Corcoran, A. Black, H. Anderson [et al.] //Am. J. Vet. Res. – 2004. - Vol.65. - №2. - P. 198-206
119. Elkayam, U. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome / U. Elkayam, E. Ostrzega, A. Shotan, A. Mehra // Ann. Intern. Med. -2005. -Vol.123. - №2. - P. 117-122.
120. Gang Cao, Jenny van der Wijst, AnneMiete van der Kemp, et al. Regulation of the Epithelial Mg2+ Channel TRPM6 by Estrogen and the Associated Repressor Protein of Estrogen Receptor Activity (REA). J. Biol. Chem. 2009; 284: 1478814795.
121. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumatol 2000;27: 1777–1779.
122. Groenink M. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial / M. Groenink, A. W. den Hartog, R. Franken [et al.] // Eur. Heart J. – 2013.
123. Hayek E. Mitral valve prolapse: old beliefs yield to new knowledge / E. Hayek B. Griffin //CIeve Clin. J. Med. – 2002. - Vol.69, №11. - P.889-896.
124. Hayek E. Mitral valve prolapse: old beliefs yield to new knowledge / E. Hayek B. Griffin //CIeve Clin. J. Med. – 2002. - Vol.69, №11. - P.889-896.
125. Hayek E. Mitral valve prolapse / E. Hayek, C.N. Gring, B.P. Griffin // Lancet. - 2005. - Vol. 365. - P. 507-518.
126. James MFM. Magnesium in obstetrics. Best Pract. & Res. Clin. Obst. & Gyn. 2010; 3 (24): 327-337.
127. Killilea, D. W. A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies / D. W. Killilea, J. A. M. Maier // Magnesium Research. – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 77–82.

128. Kupka M.S. [et al.] Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE // Human Reproduction. – 2016. – Vol. 31, №2. - P. 233 – 248
129. Lemmens G.M.D. Coping with infertility: a body–mind group intervention programme for infertile couples// Human Reproduction. - 2004. Vol. 19, №8. – P. 1917-1923.
130. Marvin R. G.; Wolford, J. L.; Kidd, M. J.; Murphy, S.; Ward, J.; Que, E. L.; Mayer, M. L.; Penner-Hahn, J. E.; Jaldar, K.; O'Halloran, T. V. "Fluxes in 'Free' and Total Zinc are Essential for Progression of Intraerythrocytic Stages of Plasmodium falciparum," Chem. Biol. 2012, 19, 731-741. PMCID: PMC3601789
131. Nasuti J.F. Fibrillin and other matrix protein in mitral valve prolapse syndrome / J.F. Nasuti [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2004. - Vol. 77, №2. - P. 532-536.
132. Neerhof M.G. The fetal response to chronic placental insufficiency / M.G. Neerhof, LG. Thaete // Semin Perinatol. - 2008. - Vol. 32, №3. - P. 201-205.
133. Nesta F. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies / F. Nesta, M. LeVne, C. VosefV // Circulation. 2005. - №112. - P. 2022-2030.
134. Oakley, C. Expert Consensus Dokument on management of cardiovascular diseases during pregnancy / C. Oakley, A. Child, B. Lung [et al.] // Eur. Heart J. - 2003. - Vol.24. - P.761-781.
135. Oliki, R. The site of mitral valve prolapse is a predictor of atrial fibrillation / R. Oliki, K. Yamamoto, M. Okayama [et al.] //Am. J. Cardiol. – 2001. - Vol.88, № 7. - P.811-813
136. Ortiz M.I. 2010. Primary dysmenorrhea among Mexican university students: prevalence, impact and treatment. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 152 (1): 73−77.

137. Peterson, B.D. Gender differences in how men and women referred with in vitro fertilization cope with infertility stress. Human Reproduction. - 2006. - № 21. – P.2443-2449.

138. Que, E.L.; Bleher, R.; Duncan, F.E.; Kong, B.Y.; Gleber, S.C.; Vogt, S.; Chen, S.; Garwin, S.A.; Bayer, A.R.; Dravid, V.P.; Woodruff, T.K.; O'Halloran, T.V. "Quantitative mapping of zinc fluxes in the mammalian egg reveals the origin of fertilization-induced zinc sparks," Nature Chem. 2015, 7, 130-139. doi:10.1038/nchem.2133.

139. Roach F.S. 2000. Etiology of stroke in children. Seminars in Pediatric Neurology, 7: 244−260.

140. Shiloh H, Lahav0Baratz S, Koifman M, et al. The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos prior to transfer into the uterine cavity. Hum Reprod. 2004 Jan;19(1):15709.

141. Specker B.L., Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations // J. Pediatr.- 2005 Vol. 146 - № 6 - P. 726 -731.

142. Verhaak C.M. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles// Hum Reprod. 2005. - Vol.20, №8. – P.2253-60

143. Volgsten H. Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment, Human Reproduction 2008. - №23. P.2056-2063

144. Zegers-Hochschild F. [et al]. for ICMART and WHO. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology // Fertility and Sterility, 2009, 92:1520–1524; and Human Reproduction, 2009, 24:1–5, 2009. 4

145. Zhou H.G., Yang Z.W. 2010. Prevalence of dysmenorrhea in female students in a Chinese university: a prospective study. Health, 2 (4): 311−314.

146. Zhou S.J., Anderson A.J., Gibson R.A., Makrides M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 2013; 98(5):1241-54.

147. Zweers M.C. [et al.] Danlos syndrome patients with tenascin-X mutations // Clin. Gene. – 2005. – Vol. 67, N 4. – P. 330-334.

148. Yong Y.P., Gleber, S.C.; O'Halloran, T.V.; Que, E.L.; Bleher, R.; Vogt, S.; Woodruff, T.K.; Jacobsen, C. "Low-dose X-ray fluorescence tomography images using differential phase contrast," J. Synchrotron Radiat. 2014, 21, 229-234.

149. Ya, R., Que, E.L.; O'Halloran, T.V.; Woodruff, T.K. "Zinc as a key meiotic cell-cycle regulator in the mammalian oocyte," In Zinc Signals in Cellular Functions and Disorders. Fukada, T., Kambe, T., Eds; Springer: Japan, 2014, 315-343.