

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ТА ПЕРЕНЕСЕНИМ ПРЕНАТАЛЬНИМ СТРЕСОМ

Запорізький державний медичний університет, Україна

*Мета.* Вивчення клінічних особливостей анамнеза та репродуктивного статусу у жінок із психоемоційними порушеннями, пов'язаними з перенесеним пренатальним стресом, у порівнянні з клінічними особливостями анамнеза та репродуктивного статусу соматично здорових жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

*Матеріал та методи.* У дослідженні взяли участь 120 пацієнток, 80 з яких перенесли пренатальний стрес: основна група, яка розподілена відповідно на 1 групу – жінки, яким проводилось екстракорпоральне запліднення, та 2 групу – жінки, яким екстракорпоральне запліднення не проводилося. Для порівняння було сформовано контрольну групу з 40 жінок без пренатального стреса. Вік пацієнток коливався від 22 до 45 років. У всіх пацієнток вивчались скарги, анамнез захворювання та життя, гінекологічний анамнез, рівень освіти, оцінювались причини безпліддя.

*Результати.* Встановлено, що за місцем проживання, соціальним статусом, наявністю шкідливих звичок, даними гінекологічного анамнезу безплідні пацієнтки в програмах екстракорпорального запліднення не відрізняються від здорових жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Виявлено достовірну різницю між показниками характеру менструального цикла в групах порівняння. Встановлено, що менструальний цикл тривалістю менше 23 днів є предиктором зниженої функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісі у жінок. Аналіз гормональної регуляції репродуктивної функції обстежених груп жінок встановив превалювання показників ФСГ в основній групі над контрольною ( $9,6 \pm 0,2$  проти  $6,2 \pm 0,1$  мМод/мл відповідно,  $p < 0,05$ ), а рівень ТТГ не мав різниці між групами порівняння. Запропоновано виділити 3 стани оваріального резерву – нормальний, низький та вкрай низький для жінок з безпліддям та перенесеним пренатальним стресом в анамнезі.

*Висновки.* Своєчасна комплексна оцінка стану ендокринної системи, стану яєчників у взаємозв'язку зі станом регуляторних механізмів психоемоційної адаптації жінок з безпліддям, асоційованим з пренатальним стресом, вимагає часткового перегляду підходів до цієї групи пацієнток та своєчасного застосування екстракорпорально-

го запліднення для покращення результативності лікування безпліддя.

**Ключові слова:** безпліддя, пренатальний стрес, менструальний цикл, оваріальний резерв, екстракорпоральне запліднення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО ЗДМУ «Корекція ендокринної регуляції репродуктивної системи та психоемоційної адаптації жінок з безпліддям, які перенесли пренатальний стрес» (№ держ. реєстрації 0114U001395), та «Корекція репродуктивних порушень у подружніх пар, що страждають на непліддя, в умовах великого промислового центра» (№ держ. реєстрації 0118U007140).

**Вступ.** Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система (ГГНС) бере участь у забезпеченні адаптивної реакції організму на стрес, діючи поряд з механізмами збудження центральних і периферичних відділів нервової системи. Під час стресу весь комплекс активується, в результаті чого виникає клінічна картина стресового синдрому [1, 2]. Дійсно, при стресі в центральній нервовій системі (ЦНС), органах і тканинах відбувається цілий ряд змін, які допомагають вижити. Спостерігається мобілізація тих поведінкових реакцій і функцій, які дозволяють організму швидше адаптуватися до несприятливих умов. «Зайві» в цей період поведінкові реакції та функції, що забезпечують розмноження, харчування та зростання організму, пригнічуються.

Основні регулятори активності ГГНС на молекулярному рівні – кортикотропін-релізінг-гормон (КТРГ), або кортиколіберин – пептид, що складається з 41 амінокислоти та аргінін-вазопресин (АВП), або антидіуретичний гормон – пептид, що складається з 9 амінокислот, які виробляються дрібними нейросекреторними клітинами паравентрикулярного ядра гіпоталамуса та потрапляють потім в портальну систему гіпофіза [3]. Там ці сполуки надають синергічний стимулюючий вплив на секрецію адренкортикотропного гормону (АКТГ), посилюючи тим самим секрецію кортизолу в корі надниркових залоз. Норадренергічні нейрони

стовбура головного мозку (locus ceruleus, або блакитнувате місце), що регулюють механізми збудження в ЦНС і симпатико-адреномедулярну систему в цілому, мають реципрокні зв'язки (що забезпечують взаємну інервацію та стимуляцію) з дрібними нейросекреторними клітинами гіпоталамуса, які виробляють КТРГ, і нейронами паравентрикулярного ядра, секретуючими АВП [4].

Зниження активності жіночої репродуктивної системи при стресі зазвичай обумовлено активацією ГНС: 1) КТРГ та ендорфін, який виробляється під його впливом, пригнічують секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону (ГТРГ) в гіпоталамусі; 2) кортизол пригнічує секрецію ГТРГ в гіпоталамусі, лютеїнізуючий гормон (ЛГ) в гіпофізі та естрадіол (E2) в яєчниках; 3) кортизол знижує чутливість різних тканин до естрадіолу [5]. Активація нервової системи стимулює репродуктивну систему, хоча вплив ГНС часто виявляється сильнішим. Однак стимулюючу дію нервової системи та активацію нейронів гіпоталамуса, які секретують ГТРГ, можуть підвищити стійкість репродуктивної системи до пригнічуючої дії ГНС. В свою чергу, репродуктивна система за допомогою естрадіолу робить позитивний зворотний вплив на обидві ланки стресової системи, стимулюючи секрецію КТРГ і пригнічуючи зворотне захоплення та розщеплення катехоламінів.

Серед причин первинної неплідності домінують гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова недостатність та пов'язані з нею овуляторні зміни, які часто проявляються порушенням менструального циклу [6, 7, 8]. Стійка ановуляція, відсутність адекватної корекції порушень менструального циклу призводять до розвитку ендокринозалежних гінекологічних захворювань, одним з проявів яких є первинна неплідність [9, 10]. Найбільш складними в клінічному відношенні є хворі з неплідністю та регулярними менструаціями. Частота неплідності при регулярному менструальному циклі складає 30-70%. Вірогідно, у цих хворих частіше зустрічаються поєднані форми неплідності [11, 12]. Роль ендокринної патології, як причини неплідності у пацієнток зі збереженим менструальним циклом, досі дискутується [13]. Уваги заслуговує група хворих з підвищенням рівня пролактину крові (40% пацієнтів з ендокринними формами неплідності) [14]. Незважаючи на відносно високу частоту мікро- та макроаденом гіпофізу [2], 12-45% неплідних жінок з підвищеною секрецією пролактину мають функціональну гіперпролактинемію, не пов'язану з наявністю пухлин. У пацієнток з нормальним рівнем пролактину частими факторами ендокринної неплідності є синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенні стани різного ґенезу, дисфункція та гіпофункція гіпоталамо-гіпофізарної системи.

За різними даними [2], ендокринна неплідність складає 32-40%, успішне лікування даної патології сягає 60-70%. За даними вітчизняних дослідників, ендокринна неплідність становить 32-45%, у 40-42% неплідних жінок відмічається порушення овуляції [15, 16].

Наростаючий тиск антропогенних факторів в сучасних умовах зумовлює виникнення впливу зміненого психоемоційного стану матерів, як фактора ризику виникнення патологічних відхилень у потомства. Різні психотравмуючі впливи можуть призводити до гострих стресових і депресивних розладів, при наявності яких жінки на різних етапах вагітності та в період вигодовування можуть надавати несприятливий вплив на дитину [4, 11]. Це, очевидно, визначає необхідність вивчення даної проблеми та розробки методів профілактики можливих розладів у потомства.

Сучасні дослідження дозволяють стверджувати, що стрес, перенесений матерями під час вагітності, викликає відхилення в діяльності різних фізіологічних функцій, порушує взаємодію між імунною, гормональною та медіаторною системами у дітей. Стан матері на етапі планування вагітності також може чинити негативний вплив на розвиток майбутнього потомства, на що вказують деякі наукові праці [7, 13]. Порівняльних даних про вплив перенесеної матерями психогенної травми під час вагітності або до зачаття на формування потомства в літературі дуже мало. Разом з тим, такі дані представляються істотними для прогнозу розвитку та розробки методів корекції виникаючого пренатального стресу.

Вплив психологічного стану, обумовленого безпліддям, на результат лікування визнається практично всіма дослідниками [3, 15]. Реакція на безплідність незалежно від того жіноче воно чи чоловіче, більш виражена у жінок [10, 13]. Вік і тривалість шлюбу іноді впливають на гостроту стресу [6]. Сильне почуття депресії у жінок досягає на 2-3 рік після виявлення безпліддя, а після 3-4 років починається адаптація до безпліддя. Відзначено, що жінкам з ідіопатичним безпліддям притаманний більший оптимізм, на відміну від пацієнток, безпліддя яких було обумовлено захворюваннями, що вимагають хірургічного лікування [8].

**Мета дослідження.** Провести оцінку клінічних особливостей анамнеза та репродуктивного статусу у жінок із психоемоційними порушеннями, пов'язаними з перенесеним пренатальним стресом та порівняти їх з клінічними особливостями анамнеза та репродуктивного статусу соматично здорових жінок із трубно-перітонеальним фактором безпліддя.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведено на базі відділення репродуктивного

здоров'я комунального неприбуткового підприємства «Обласний медичний центр репродукції людини» Запорізької обласної ради, в якому взяли участь 120 пацієнок, 80 з яких перенесли пренатальний стрес: основна група, яка розподілена відповідно на 1 групу – 40 жінок, яким проводилося екстракорпоральне запліднення, та 2 групу – 40 жінок, яким екстракорпоральне запліднення не проводилося. Для порівняння сформовано контрольну групу з 40 жінок без пренатального стреса. Вік пацієнок коливався від 22 до 45 років. Середній вік пацієнок склав  $28,2 \pm 1,07$  років ( $28,7 \pm 1,3$  років в основній та  $28,1 \pm 1,88$  років у контрольній групах ( $p > 0,05$ )).

Критеріями виключення з дослідження стали пацієнтки із запальними, аутоімунними, онкологічними та психічними захворюваннями; з декомпенсованою стадією соматичної патології.

При клінічному дослідженні хворих вивчалися скарги, анамнез захворювання та життя, гінекологічний анамнез, рівень освіти, оцінювались причини безпліддя. За пренатальний стрес вважали: наявність симптомів прееклампсії тяжкого ступеня та/або народження дітей від цієї вагітності з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку у матерів жінок, які звернулися зі скаргами на безпліддя.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі пацієнтки були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати дослідження опрацьовано із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 13.0». Нормальність розподілу показників встановлювалась за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення  $M \pm SD$  або медіани та міжквартильного інтервалу  $Me$  ( $Q1-Q2$ ) залежно від розподілу ознаки. Порівняння показників трьох непов'язаних вибірок проводилось за критерієм Манна-Уїтні. Порівняння показників трьох зв'язаних вибірок проводилось з подальшим парним порівнянням груп за допомогою непараметричного Т-критерію Вілкінсона.

**Результати дослідження.** Аналізуючи вікову структуру жінок, що зверталися для лікування безпліддя, зареєстровано значний відсоток пацієнок

віком від 35 років. Вивчався сімейний стан, освіта, паритет, стан репродуктивної системи обстежуваних жінок.

Серед опитаних жінок 69% були жителями міста та 31% – сільськими мешканками. Більшість обстежених жінок були праючими – 82%, домогосподарками – 18%, поодинокі особи – студентками – 2%. За соціальним статусом у всіх групах більшість пацієнок була службовцями (44,44% – 1 група, 41,18% – 2 група і 43,33% – контрольна група). З числа працюючих 52% займали пацієнтки з вищою освітою, з них 25% – власники фірм, виконавчі та фінансові директори, бухгалтери. Працівники медичної сфери (лікарі, медсестри, лаборанти) та освітяни (вчителі, методисти, вихователі) склали 16%, тільки 15% були науковцями. Розподіл в групах за соціальним статусом був однорідним. Професійних шкідливостей не виявлено у жодної пацієнтки (**табл. 1**).

**Таблиця 1** – Соціальний статус досліджуваних пацієнок

Група	Службовці	Робочі	Домогосподарки	Студентки
1 група, N=40	28 (70%)	6 (15%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)
2 група, N=40	27 (67,5%)	6 (15%)	4(10%)	3(7,5%)
Контрольна група, N=40	11 (27,5%)	10 (25,0%)	16 (40%)	3 (7,5%)

**Примітка:** Вірогідної різниці між зазначеними показниками клінічних груп не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Серед пацієнок 1 групи курили тютюн 22 жінки (48%), 2 групи – 25 (46,67%), контрольної групи – 17 (56,7%) ( $p > 0,05$ ); середня кількість викурених за добу сигарет склала відповідно –  $4,73 \pm 0,58$ ;  $5,27 \pm 0,46$  та  $5,40 \pm 0,13$ . Тобто, досліджувані групи були однорідні за числом курців та за інтенсивністю куріння.

Аналіз менструальної функції продемонстрував відсутність відмінностей між пацієнтками основної та контрольної груп за віком менархе ( $12,17 \pm 0,08$  в 1 групі та  $12,28 \pm 0,13$  в 2 групі проти  $12,30 \pm 0,16$  років в групі контролю), за середньою тривалістю менструального циклу ( $28,17 \pm 0,18$  і  $28,16 \pm 0,20$  проти  $28,37 \pm 0,25$  днів), за середньою кількістю менструальних циклів на рік ( $12,04 \pm 0,10$  і  $12,19 \pm 0,10$  проти  $12,17 \pm 0,20$ ). У той же час, серед пацієнок основної групи відмічалася більша тривалість менструальної кровотечі порівняно з контролем ( $5,40 \pm 0,22$  днів) в 1 групі в 1,10 раза ( $5,95 \pm 0,11$  днів,  $p < 0,03$ ) та в 2 групі – в 1,19 раза ( $6,04 \pm 0,11$  днів,  $p < 0,01$ ) (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Характеристика менструального циклу

Група	Середній вік початку менструацій	Середня тривалість менструації, дні	Середня тривалість менструального циклу, дні	Середня кількість менструальних циклів на рік
1 група, N=40	12,17±0,03*	5,95±0,03***	28,17±0,18	12,04±0,10
2 група, N=40	12,28±0,13	6,04±0,02***	28,16±0,20	12,19±0,10
Контрольна група, N=40	12,30±0,21	5,40±0,03**	28,37±0,25	12,17±0,20

Примітки: \* –  $P_{1-к} < 0,05$ ; \*\* –  $P_{2-к} < 0,05$ ; \*\*\* –  $P_{1-2} < 0,05$ .

У пацієнок нерегулярні менструації реєструвалися в 1 групі у 14 (12,96 %) осіб і в 2 групі – у 23 (22,55 %); гіперменорея – відповідно у 63 (58,33 %) і у 56 (54,90 %).

Кількість жінок з помірними менструаціями в 1 групі – 38,9 була менше порівняно з контрольною (26 (70%)) в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ), в 2 групі (42,2 пацієнтки (42,16 %)) – в 1,7 раза ( $p < 0,02$ ) (табл. 3).

Таблиця 3 – Характер менструацій у обстежених пацієнок

Група	Регулярні, %	Гіперменорея, %	Помірна кількість виділень, %	Гіпоменорея, %
1 група, N=40	87,0 <sup>II,к</sup>	3,7	38,9 <sup>к</sup>	58,4 <sup>к</sup>
2 група, N=40	77,5 <sup>I,к</sup>	2,9	42,2 <sup>к</sup>	54,9 <sup>к</sup>
Контрольна група, N=40	0	4,0	26,0	70

Примітки: I – 1 група пацієнок, II – 2 група, К – контрольна група.

Аналіз характеру менструальної функції показав, що більшість жінок мали регулярний менструальний цикл від 23 – до 33 днів. При цьому менше 23 днів менструальний цикл був у 30 % випадків (табл. 4).

Таблиця 4 – Характеристика менструального циклу у обстежених жінок

	1 група	2 група	Контрольна група
Регулярний менструальний цикл	23%	17%	95%
Порушення менструального циклу	83%	87%	5%
Короткий менструальний цикл	73%	97%	0%
Олігоменорея	65%	78%	2%
Метрорагія	8%	8,5%	0%

Менструальний цикл тривалістю менше 23 днів відмічався у більшості жінок 1 та 2 груп, у цих же категорій пацієнок спостерігались олігоменорея та метрорагія. У жінок контрольної групи не виявлено змін менструального циклу.

Отримані результати дозволили зробити заключення про те, що така клінічна ознака як менструальний цикл тривалістю менше 23 днів може бути симптомом зниженої функціональної активності репродуктивної системи у жінок.

Середній вік початку статевого життя в 1 групі склав 19,08±0,21 років, у 2 – 19,11±0,20 проти 18,93±0,45 років в групі контролю. 35 (84,67%) осіб 1 групи і 36 (87,25%) 2 групи, 35 (84,67%) групи контролю мали регулярне статеве життя, знаходячись у шлюбі. Гормональну контрацепцію в анамнезі використовували 17 (29,63%), 7 (22%) і 19 (38%) жінок ( $p > 0,05$ ) (табл. 5).

Таблиця 5 – Характер статевого життя обстежених пацієнок

Група	Середній вік початку статевого життя, M±SE	Регулярне статеве життя у шлюбі, N (%)	Застосування КОК, N (%)
I, N=40	19,08±0,21	35 (84,6)	17 (29,6)
II, N=40	19,11±0,20	36 (87,5)	7 (21,5)
Контрольна група, N=40	18,93±0,45	35 (84,6)	19 (38,00)

Таким чином, розподіл середнього віку початку статевого життя, наявності регулярного статевого життя в шлюбі та використання в анамнезі комбінованих оральних контрацептивів в 1,2 та контрольній групах однорідний.

Абсолютна більшість жінок знаходилась у заєєстрованому шлюбі, 83% шлюбів були тривалістю більше 5 років, 1 шлюб був укладений за 3 місяці до звернення в центр, найдовше перебування в шлюбі тривало 25 років. Серед опитаних жінок 78% мали повторний шлюб, 22% - перший. У 86% жінок, що перебували в повторному шлюбі, мали здорових дітей від попереднього, а отже, їх мотивацією для звернення до центру репродукції було бажання мати дитину з теперішнім чоловіком.

Серед пацієнок з первинним безпліддям середній вік обстеження та лікування складав 12 років. Абсолютна більшість пацієнок звернулась вперше для лікування безпліддя через 8-10 років подружнього життя, причому 40% з них використо-

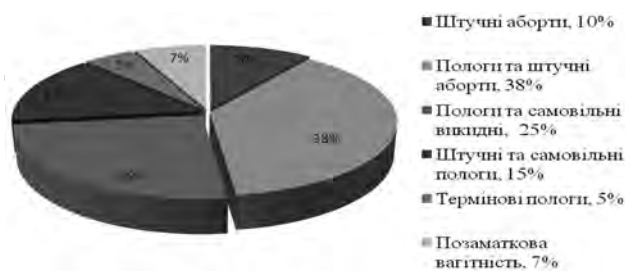


ували різні методи контрацепції в перші 3 роки подружнього життя, 28% жінок було рекомендовано реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах і 15% подружніх пар пройшли неодноразові курси лікування чоловічого безпліддя. Проводились багаторазові курси терапії уrogenітальних інфекцій, причому звертає увагу на себе той факт, що етапи обстеження та лікування були досить тривалими, із застосуванням чисельних гормональних препаратів за відсутності доказових показань для їх призначення.

Основною скаргою всіх пацієнток була відсутність бажаної вагітності. Тривалість безпліддя у обстежених жінок складала в середньому  $5,33 \pm 0,4$  роки. Збір анамнестичних даних (генеалогічний анамнез, перенесені дитячі інфекції, тощо) не виявив будь-яких відхилень від популяційної норми. Також було визначено стан соматичного здоров'я у даного контингенту пацієнток. Кожна друга пацієнтка мала те чи інше соматичне захворювання, яке могло мати негативний вплив на стан репродуктивної системи. Проте, ці стани були компенсовані та не були протипоказанням до планування та виношування вагітності (табл. 6).

**Таблиця 6** – Соматичний анамнез досліджуваних жінок

Перенесені захворювання	Всі обстеження	
	абс.	%
Захворювання серцево-судинної системи	37	31%
Нейро-циркуляторна дистонія за гіпертонічним типом	7	6%
Гіпертонічна хвороба	30	25%
Захворювання органів дихання	9	8%
Хронічний тонзиліт	7	5,5%
Хронічний бронхіт	2	1,5%
Пневмонія	1	1%
Захворювання органів травлення	49	41%
Захворювання жовчно-вивідних шляхів	7	6%
Хронічний гастрит	8	7%
Хронічний холецистит	10	9%
Виразкова хвороба шлунку	1	1%
Хронічний панкреатит	10	9%
Жовчно-кам'яна хвороба	10	9%
Захворювання сечовивідних шляхів	5	4,5%
Хронічний пієлонефрит	3	3%
Хронічний цистит	2	1,5%
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	3	3%



**Рис. 1.** Результати попередніх вагітностей обстежених жінок

Аналіз репродуктивної функції пацієнток показав, що первинне безпліддя було у 47,5% пацієнток, вторинне – у 52,5%. При аналізі причин безпліддя у жінок із перенесеним пренатальним стресом тільки одна причина безпліддя була виявлена у незначній долі пацієнток. У 49% було поєднання двох або більше факторів порушення репродуктивної функції, у 12% – ідіопатичне безпліддя. Серед перенесених гінекологічних захворювань виявлено: хронічний ендометрит у 9,8% пацієнток, ектопію циліндричного епітелію – у 29%, ендометріоз матки та/або яєчників – у 17%, хронічний сальпінгіт та оофорит – у 47% пацієнток. 30% пацієнткам були проведені гінекологічні операції за показаннями.

Всім пацієнткам за 2-3 цикли до ембріотрансферу було проведено діагностичну гістероскопію з обов'язковим визначенням в біоптаті маркерів хронічного ендометриту. З анамнезу, 76% жінок проводилися гістероскопії або лікувально-діагностичні вишкрібання слизової порожнини матки та цервікального каналу. У кожному другому випадку ці процедури проводились з приводу поліпів ендометрію. Всі попередні діагнози були підтверджені гістологічно (табл. 7).

**Таблиця 7** – Перенесені гінекологічні захворювання

Захворювання	Група дослідження (N=120)	
	абс.	%
Лапаротомії	14	11,6%
Лапароскопії	24	20%
Число гістероскопій – 1	120	100%
Число гістероскопій – 2	33	27,5%
Число гістероскопій – 3	17	14,1%
Всього оперативних втручань	208	

Було встановлено концентрацію основних гормонів у сироватці крові обстежених груп жінок. Відомості про середні показники концентрації гормонів у крові обстежуваних жінок представлені в таблиці 8. При їх аналізі видно, що показники фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) вище в основній групі. Рівень тиреотропного гормону (ТТГ) не мав різниці між групами порівняння (табл. 8).

**Таблиця 8** – Середні показники гормонів у крові обстежуваних жінок

Показник	I (n=40)	II (n=40)	Контрольна група (n=40)
ФСГ, мМОд/мл	9,0±0,2	10,5±0,6	6,6±0,4
ЛГ, мМОд/мл	8,7±0,4	9,2±0,3	5,5±0,4
Е2, пг/мл	39±5,3	37±4,2	3,1±3,2
Тестостерон вільний, пг/мл	0,7±0,02	0,6±0,03	0,5±0,2
ТТГ, мкМЕ/мл	0,9±0,4	0,6±0,09	1,0±0,5
Прогестерон, нмоль/л	0,63±0,3	0,76 ±0,2	0,6±0,2

В основній групі досліджуваних жінок концентрація антимюллерового гормону (АМГ) у крові на 2–5 дні менструального циклу була нижче за норму, концентрація загального тестостерону - в межах норми. В контрольній групі показник АМГ був в межах норми (3,3±0,2 нг на мл) (табл. 9).

Оцінка оваріального резерву жінок проведена за наступними показниками: рівнем АМГ, ФСГ, кількістю антральних фолікулів (КАФ) в обох яєчниках сумарно та об'ємом яєчників.

**Таблиця 9** – Характеристика оваріального резерву

Показники оваріального резерву	Основна група N=80	Контрольна група N=40
АМГ, нг/мл	1,4±0,1	3,3±0,2
ФСГ, мМОд/мл	9,6±0,2	6,2±0,1
КАФ, в обох яєчниках	4,1±0,2	12,4±0,1
Середній об'єм обох яєчників, см <sup>3</sup>	6,1±0,2	9,6±0,2

При аналізі показників оваріального резерву жінок, які брали участь у дослідженні, встановлено: АМГ складав 1,4 нг/мл в основній групі, 3,3 нг/мл в контрольній групі ( $p < 0,01$ ). ФСГ - 9,6 мМОд/мл в основній групі, і 6,2 мМОд/мл в контрольній групі ( $p < 0,01$ ). Кількість антральних фолікулів в обох яєчниках, відповідно склала 4,1±0,2 в основній та 12,4±0,1 в контрольній групах. Середній об'єм яєчників визначали за допомогою ультразвукового дослідження, що склав 6,1 см<sup>3</sup>±0,2 в основній та 9,6 см<sup>3</sup>±0,2 в контрольній групах. Отже, нормальні показники оваріального резерву було визначено у жінок контрольної групи.

Згідно вказаних вище показників оваріального резерву запропоновано виділити 3 стани оваріального резерву – нормальний, низький та вкрай низький для жінок з безпліддям та перенесеним пренатальним стресом в анамнезі.

**1) нормальний оваріальний резерв** визначався при наступних параметрах: регулярний менструальний цикл тривалістю 28-30 днів, ФСГ

менше 10 мМОд/мл; рівень АМГ більше 1,0 нг/мл; об'єм яєчників не менше 5 см<sup>3</sup>, кількість антральних фолікулів - не менше 10 в обох яєчниках.

**2) знижений оваріальний резерв:** менструальний цикл тривалістю 21-23 дні; рівень ФСГ > 15 мМОд/мл; рівень АМГ <1,0 нг/мл; об'єм яєчників від 3 до 5 см<sup>3</sup>; кількість антральних фолікулів не більше 6 в обох яєчниках.

**3) вкрай низький оваріальний резерв:** порушення менструального циклу на тлі пренатального стресу; підвищення рівня ФСГ > 15 мМОд/мл; рівень АМГ менше 0,01 нг/мл; об'єм яєчників < 3 см<sup>3</sup>; кількість антральних фолікулів – не більше 4 в обох яєчниках.

Контрольною групою служили жінки 25-30 років з виключно трубним фактором безпліддя, у яких параметри функціонального стану репродуктивної системи відповідали нормальному оваріальному резерву [2, 7].

Отже, оваріальний резерв визначає функціональний стан репродуктивної системи жінки і знижується з віком [6]. Маркерами оваріального резерву є: вік жінки, характер менструального циклу, рівні АМГ, ФСГ, об'єм яєчників та кількість антральних фолікулів. АМГ слід вважати найбільш прогностично точним показником запасу ооцитів у жінок, так як він не залежить від рівня ФСГ, дня менструального циклу та відображає величину пулу примордіальних фолікулів [3, 7].

**Обговорення результатів дослідження.** Згідно з результатами даного дослідження встановлено, що за місцем проживання, соціальним статусом, наявністю шкідливих звичок, даними гінекологічного анамнезу безплідні пацієнтки в програмах екстракорпорального запліднення не відрізняються від здорових жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя [1, 3]. Аналогічні дані відображено в наукових роботах, в яких наводяться свідчення щодо частоти безпліддя, відсоткового співвідношення між первинним та вторинним безпліддям, частоти виникнення вагітності після використання екстракорпорального запліднення [4, 9, 10].

Виявлено достовірну різницю між показниками характеру менструального циклу в групах порівняння, такими як: тривалість менструального циклу, середній вік початку менструацій, середня тривалість менструації, середня тривалість менструального циклу, середня кількість менструальних циклів на рік. Встановлено, що менструальний цикл тривалістю менше 23 днів є предиктором зниженої функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової вісі у жінок. Ці дані співзвучні з роботами проф. Камінського А. В. [5, 6], де вказано, як впливає стрес, перенесений пацієнтками, на регуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкових

відносин, а в перспективі на харчову та копінг-поведінку, ліпідний та вуглеводний обмін.

Аналіз гормональної регуляції репродуктивної функції обстежених груп жінок встановив перевагу показників ФСГ в основній групі над контрольною ( $9,6 \pm 0,2$  проти  $6,2 \pm 0,1$  мМОд/мл відповідно,  $p < 0,05$ ), а рівень ТТГ не мав різниці між групами порівняння. В основній групі досліджуваних жінок концентрація АМГ нижче за норму (згідно нормальних референтних значень лабораторій –  $1,0-2,5$  нг/мл), тобто менше  $1,0$  нг/мл, порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ), концентрація загального тестостерону – в межах норми, тоді як в контрольній групі середня величина антимюллерова гормона дорівнювала  $3,3 \pm 0,2$  нг/мл.

Згідно вказаних в результатах дослідження показників оваріального резерву запропоновано виділити 3 стани оваріального резерву – нормальний, низький та вкрай низький для жінок з безпліддям та перенесеним пренатальним стресом в анамнезі. Підґрунтям для цього розподілу були результати попередніх досліджень різних авторів [13, 15], але в даній роботі вперше деталізовано критерії визначення оваріального резерву для групи жінок з безпліддям та перенесеним пренатальним стресом в анамнезі.

Важливим результатом даного дослідження є факт встановлення, що у більшості пацієнок із безпліддям та пренатальним стресом в анамнезі, яких лікували за допомогою екстракорпорального запліднення, відмічається зниження оваріального резерву. Ці дані було покладено в основу розробки лікувальної тактики та рекомендацій даного контингенту жінок щодо доцільності та своєчасного застосування програм екстракорпорального запліднення [5]. Аналогічні дані наводять проф. Татарчук Т. Ф. та співавтори [9]. Разом з цим, порівняти особливості анамнезу, стану нейроендокринної регуляції жінок із безпліддям та перенесеним пре-

натальним стресом в анамнезі із іншими літературними даними не вдалося внаслідок відсутності публікацій за цією тематикою.

### Висновки

1. Тривалість менструального цикла менше 23 днів можна вважати однією з клінічних ознак порушення регуляторних взаємозв'язків в гіпоталамо-гіпофізарній регуляції репродуктивної функції жінок із безпліддям та перенесеним пренатальним стресом в анамнезі.
2. У жінок з безпліддям та перенесеним пренатальним стресом при збереженні оптимальних розмірів яєчників відмічається зниження овуляторного резерву у вигляді підвищення концентрації фолікулоstimлюючого гормону більше  $15$  мМОд/мл та зменшення рівня антимюллерова гормону менше  $1,0$  нг/мл, а також зменшення кількості антральних фолікулів до 6 в обох яєчниках.
3. Своєчасна комплексна оцінка стану ендокринної системи, стану яєчників у взаємозв'язку зі станом регуляторних механізмів психоемоційної адаптації жінок з безпліддям, асоційованим з пренатальним стресом, вимагає часткового перегляду підходів до цієї групи пацієнок та своєчасного застосування екстракорпорального запліднення для покращення результативності лікування безпліддя.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені особливості порушення ендокринної регуляції репродуктивної системи, особливості їхнього впливу на стан майбутньої матері, яка лікує безпліддя та має пренатальний стрес в анамнезі, дозволять збільшити частоту природних фертильних циклів та ефективність запліднення в природних циклах та в програмах екстракорпорального запліднення.

### References

1. Bobrov AE. Problema psihosomaticeskikh sootnosheniy i nekotoryie metodologicheskie voprosy psihopatologii [The problem of psychosomatic relationships and some methodological issues of psychopathology]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psihiatriya*. 2017;27(1):98-103. [Russian]
2. Yusuf L. Depression, anxiety and stress among female patients of infertility; a case control study. *Pak J Med Sci*. 2016 Nov-Dec;32:1340-1343. PMID: 28083022. PMCID: PMC5216278. doi: 10.12669/pjms.326.10828
3. Zhuk SI, Nochvina OA. Novi pidkhody u likuvanni pervynnoi dysmenorei v aspekti psykhosomatychnoho rozladu [New approaches in the treatment of primary dysmenorrhea in the aspect of psychosomatic disorder]. *Zdorove zhenschiny*. 2014;7:118-122. [Ukrainian]
4. Nicoloso-SantaBarbara JM, Lobel M, Bocca S, Stelling JR, Pastore LM. Psychological and emotional concomitants of infertility diagnosis in women with diminished ovarian reserve or anatomical cause of infertility. *Fertil Steril*. 2017 Jul;108(1):161-167. PMID: 28579416. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.008
5. Zabolotko VM, Red. *Informatsiino-statystychnyi dovidnyk pro dopomizhni reproduktyvni tekhnolohii v Ukraini* [Information and statistical reference book on assisted reproductive technologies in Ukraine]. K: DZ "Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukrainy"; 2017. 28 p. [Ukrainian]

6. Bulavenko OV. Stres indukovana hiperprolaktynemiia u zhinok reproduktyvnoho viku z nedostatnistiu liuteinovoï fazy [Stress-induced hyperprolactinemia in women of reproductive age with luteal phase insufficiency]. *Z turbotoiu pro zhinku*. 2012;6(36):48-50. [Ukrainian]
7. Panico A, Messina G, Lupoli GA, Lupoli R, Cacciapuoti M, Moscatelli F, et al. Quality of life in overweight (obese) and normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:423-429. PMID: 28280314. PMCID: PMC5338969. doi: 10.2147/PPA.S119180
8. Kaminskyi AV. Vplyv khronichnoho stresu u patsientok prohram dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii na kharchovu ta kopinh-povedinku, lipidnyi i vuhlevodnyi obmin [The effect of chronic stress in patients of assisted reproductive technology programs on food and coping behavior, lipid and carbohydrate metabolism]. *Visnyk morskoi medytsyny*. 2017;4(75):78-83. [Ukrainian]
9. Tatchuk TF. Efektyvnist zastosuvannia preparativ, shcho nadaiut dofaminynerhycheskoi diiu, v kompleksnii terapii dyshormonalnoi stres-indukovanoi patolohii [The effectiveness of drugs that have dopaminergic effects in the treatment of dyshormonal stress-induced pathology]. *Reproduktyvna endokrynolohiia*. 2013;3:90-94. [Ukrainian]. doi: 10.18370/2309-4117.2013.11.90-94
10. Kaminskyi AV, Kolomyichenko TV. Mediko-sotsialnye i psiho-somaticheskie faktoryi neeffektivnosti lecheniya besplodiya [Medical-social and psycho-somatic factors of ineffectiveness of infertility treatment]. *Reproduktivnoe zdorove Vostochnaya Evropa (Belorussiya)*. 2018;8(5):668-674. [Russian]
11. Ministry of Health of Ukraine. *Shchorichna dopovid pro stan zdorov'ia naseleennia, sanitarno-epidemichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorov'ia Ukrainy. 2016 rik* [Annual report on the state of health of the population, sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine. 2016]. K; 2017. 519 s. [Ukrainian]
12. Yuzko OM. Dopomizhni reproduktyvni tekhnolohii Ukrainy – 25 rokiv uspikhu [Assisted reproductive technologies of Ukraine – 25 years of success]. *K: Zb nauk pr Asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy*. 2016; 2016:393-396. [Ukrainian]
13. Hryshchenko MH, Luts'kyi AS, Parashchuk VY. Otsinka efektyvnosti ekstrakorporal'noho zaplidnennya pislyia perenesennya vitryfikovanykh blastotsyst u pryrodnomu tsykli ta iz zastosuvannyam zamisnoyi hormonal'noyi terapiyi [Evaluation of the effectiveness of in vitro fertilization after the transfer of vitrified blastocysts in the natural cycle and with the use of hormone replacement therapy]. *Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal*. 2017;4:42-46. [Ukrainian]
14. Kaminsky AV. Bioelectric activity of cerebral cortex in patients with cycles of assisted reproductive technologies. *J Educ Health Sport*. 2018;8(7):445-452.
15. Maccari S, Darnaudery M, Morley Fletcher S, Zuena AR, Cinque C, Van Reeth O. Prenatal stress and long term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27:119-127. doi: 10.1016/S0149-7634(03)00014-9
16. Plana-Ripoll O, Li J, Kesmodel US, Olsen J, Parner E, Basso O. Maternal stress before and during pregnancy and subsequent infertility in daughters: a nationwide population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2016 Feb;31(2):454-62. PMID: 26677955. doi: 10.1093/humrep/dev309

UDC 618.177:616.89

### Clinical Characteristics of the Examined Patients with Infertility and Perioded Prenatal Stress

**Semenenko I. V.**

**Abstract.** *The purpose of the study* was to go thoroughly into a question about the clinical features of the history and reproductive status in women with psychoemotional disorders associated with prenatal stress in comparison with the clinical features of the history and reproductive status of somatically healthy women with tubo-peritoneal factor infertility.

**Materials and methods.** The study involved 120 patients, 80 of whom experienced prenatal stress: the main group, which was divided respectively into group 1 – women who underwent in vitro fertilization and group 2 – women who did not undergo in vitro fertilization. For comparison, a control group of 40 women without prenatal stress was formed. The age of the patients ranged from 22 to 45 years. Complaints, medical and life history, gynecological history, educational level were studied in all patients, and the causes of infertility were assessed.

**Results and discussion.** Among the causes of primary infertility, hypothalamic-pituitary-ovarian insufficiency and associated ovulatory changes, which are manifested by menstrual irregularities, are dominant. Persistent anovulation, lack of correction of menstrual irregularities lead to the development of endocrine-dependent gynecological diseases, one of the manifestations of which is primary infertility. The frequency of infertility with a regular menstrual cycle is 30-70%. In these patients, combined forms of infertility are more common.



The study found that in terms of place of residence, social status, the presence of bad habits, gynecological history data, infertile patients in vitro fertilization programs do not differ from healthy women with tubo-peritoneal factor of infertility. A significant difference was revealed between the indicators of the nature of the menstrual cycle in the comparison groups. It was found that a menstrual cycle lasting less than 23 days is a predictor of decreased functional activity of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in women. Analysis of the hormonal regulation of the reproductive function of the examined groups of women established the prevalence of follicle-stimulating hormone indices in the main group over the control group ( $9.6 \pm 0.2$  versus  $6.2 \pm 0.1$  mMod / ml, respectively,  $p < 0.05$ ), and the thyroid-stimulating hormone level had no differences between comparison groups. We proposed to distinguish 3 states of ovarian reserve – normal, low and extremely low for women with infertility and a history of prenatal stress.

**Conclusion.** Timely comprehensive assessment of the state of the endocrine system, the state of the ovaries in relation to the state of the regulatory mechanisms of psychoemotional adaptation of women with infertility associated with prenatal stress, which we studied, requires a partial revision of approaches to this group of patients and the timely use of in vitro fertilization to improve the effectiveness of infertility treatment.

**Keywords:** infertility, prenatal stress, menstrual cycle, ovarian reserve, in vitro fertilization.

**ORCID and contributionship:**

Ilona V. Semenenko : 0000-0001-7431-7818 <sup>A-F</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Ilona V. Semenenko**

Zaporizhzhia State Medical University,

Department of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine Faculty of Postgraduate Study

8, Evropeiska St., Apt. 67, Zaporizhzhya 69104, Ukraine

tel: +380662337885, e-mail: ilonasemenenko13@gmail.com

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 04.11.2021 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*