

УДК 618.256

DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-1-137-142

**ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТОВ  
НА ПРОТОКОЛ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ  
В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
В УСЛОВИЯХ КОНТИНЕНТАЛЬНОГО КЛИМАТА**

*Г.У. Асымбекова, Т.А. Сарымсакова, А.Ш. Асымбекова*

Репродуктивное здоровье зависит не только от дефицита микронутриентов, но и от климатических условий проживания женщин. Климат Кыргызстана резко континентальный до близкого к морскому при четко выраженной вертикальной климатической поясности. Не определено влияние дефицита микронутриентов на частоту бесплодия у женщин, проживающих в различных условиях континентального климата. Известно, что эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) зависит от подготовки к ним и предварительного восполнения дефицитов. Недостаточность и дефицит витаминов D и B<sub>12</sub>, железодефицитная анемия и гипергомоцистеинемия широко связаны с условиями жизни и режимом питания и изменениями экологических условий жизни. Коррекция витаминно-минерального дефицита позволит значительно повысить качество проведения процедур ВРТ у женщин с отрицательными результатами при повторном протоколе. Целью данного исследования является изучение влияния дефицита витаминно-минерального комплекса на гормональный фон, фолликулогенез, оплодотворение и исход на проведения процедур ВРТ у женщин, проживающих в условиях континентального климата.

*Ключевые слова:* коррекция дефицитов; вспомогательные репродуктивные технологии; бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение; исследование; протоколы; результативность.

---

**КОНТИНЕНТАЛДУУ КЛИМАТТЫК ШАРТТА КӨМӨКЧҮ  
РЕПРОДУКТИВДҮҮ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫН ПРОГРАММАЛАРЫНДА  
ЖЕТИШСИЗДИКТЕРДИ ОҢДООНУН СУПЕРОВУЛЯЦИЯНЫ  
СТИМУЛДАШТЫРУУ ПРОТОКОЛУНА ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ**

*Г.У. Асымбекова, Т.А. Сарымсакова, А.Ш. Асымбекова*

Репродуктивдүү ден соолук микроэлементтердин жетишсиздигинен гана эмес, аялдар жашаган климаттык шарттардан да көз каранды. Кыргызстандын климаты кескин континенттиктен деңизге жакын, ачык байкалган вертикалдуу климаттык. Континенттик климаттын ар кандай шарттарында жашаган аялдардын тукумсуздугуна микроэлементтердин жетишсиздигинин таасири аныкталган эмес. Көмөкчү репродуктивдүү технологиялардын программаларынын натыйжалуулугу аларга даярданууга жана кемчиликтерди алдын ала толуктоого көз каранды экени белгилүү. D жана B<sub>12</sub> витаминдеринин жетишсиздиги, темир жетишсиздик анемиясы жана гипергомоцистеинемия аялдардын жашоо шарты жана тамактануусу, ошондой эле экологиялык жашоо шарттарынын өзгөрүшү менен тыгыз байланышкан. Витамин-минералдык жетишсиздикти коррекциялоо протоколдун кайталоосунда терс натыйжалары бар аялдарда көмөкчү репродуктивдүү технологиялардын процедураларынын сапатын бир топ жакшыртат. Бул изилдөөнүн максаты континенталдык климатта жашаган аялдарда витамин-минералдык комплекстин жетишсиздигинин алардын гормоналдык деңгээлине, фолликулогенезге, уруктанууга жана көмөкчү репродуктивдүү технологиялардын процедураларын жүргүзүүгө тийгизген таасирин изилдөө болуп эсептелет.

*Түйүндүү сөздөр:* жетишсиздикти оңдоо; көмөкчү репродуктивдүү технологиялар; тукумсуздук; экстракорпоралдык уруктандыруу; окуу; протоколдор; аткаруу.

## INFLUENCE OF DEFICIENCY CORRECTION ON THE PROTOCOL OF SUPERVOLUTION STIMULATION IN ART PROGRAMS UNDER CONTINENTAL CLIMATE

*G.U. Asymbekova, T.A. Sarymsakova, A.Sh. Asymbekova*

Reproductive health depends not only on micronutrient deficiencies, but also on the climatic conditions in which women live. The climate of Kyrgyzstan is from sharply continental to close to maritime with a pronounced vertical climatic zonation. The influence of micronutrient deficiency on the incidence of infertility in women living in various conditions of the continental climate has not been determined. It is known that the effectiveness of programs of assisted reproductive technologies (ART) depends on the preparation for them and the preliminary filling of deficiencies. Deficiency and deficiency of vitamins D and B<sub>12</sub>, iron-deficiency anemia and hyperhomocysteinemia are widely associated with living conditions and diet; and changes in environmental conditions of life. Correction of vitamin and mineral deficiency will significantly improve the quality of ART procedures in women with negative results after a second protocol. The aim of this study is to study the effect of a deficiency of a vitamin-mineral complex on hormonal levels, folliculogenesis, fertilization and outcome on ART procedures in women living in a continental climate.

*Keywords:* deficit correction; assisted reproductive technologies; infertility; in vitro fertilization; study; protocols; effectiveness.

**Введение.** Кыргызстан – это горная страна, не имеющая выхода к морю, расположенная в самом сердце Центральной Азии. Практически вся его территория лежит выше 500 м над уровнем моря. Кыргызстан практически полностью покрыт горными массивами. Примерно 90 % территории республики лежит выше 1500 м над уровнем моря, а около трети – на высотах более 3000 м. Средняя высота территории страны составляет в среднем 2750 м над уровнем моря. Значительная расчлененность рельефа и воздействие крупного озера Иссык-Куль делают климат республики чрезвычайно разнообразным – от резко континентального до близкого к морскому при четко выраженной вертикальной климатической поясности. Климат в Кыргызстане меняется в зависимости от региона страны. Юго-западная Ферганская долина субтропическая и очень жарка летом, а северные предгорья обладают умеренным климатом. На Тянь-Шане он варьирует от сухого континентального до полярного в зависимости от высоты [1–3]. Известно, что состояние репродуктивного здоровья женщин зависит от региона и условий проживания, и это влияет на их репродуктивное здоровье, и исход программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Бесплодие – заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции,

либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером [4]. По неофициальным данным частота встречаемости бесплодия в Кыргызской Республике колеблется от 10 до 15 %. Также на сегодняшний день нет официальной статистики подсчета программ ВРТ, проводимых в городе Бишкеке, учитывая отсутствия единой базы. В среднем по обращаемости в стране проводят 50 циклов ВРТ в месяц. При таких высоких потребностях данных программ отмечается низкая результативность, несмотря на решение вопросов оказания программ ВРТ: протоколов суперовуляции, назначения триггеров овуляции, этапов от трансвагинальной пункции фолликулов до переноса эмбрионов. Прегравидарная подготовка женщин с учетом условий их проживания к программе играет важную роль в лечении бесплодия – это регуляция гормонального фона, режима дня, коррекция индекса массы тела и т. д. [5].

**Цель исследования** – изучить эффективность и целесообразность коррекции дефицитов микронутриентов в предгравидарной подготовке к протоколам ВРТ у женщин с бесплодием, проживающих в различных климатических условиях.

**Материалы и методы исследования.** Для рандомизации и определения влияния дефицита микронутриентов на исходы ВРТ и эффективности лечения проведено проспективное рандомизированное исследование. Нами наблюдались 48 женщин, из которых 35 женщин с бесплодием получали коррекцию дефицитов микронутриентов и 13 женщин, не получавших коррекцию.

Сравниваемые группы составлялись по возрасту, продолжительности и форме бесплодия, по состоянию гормонального статуса и овариального резерва по уровню АМГ и ультразвуковым данным. Критериями подбора для выделения супружеских пар, страдающих бесплодием по материалам историй болезни, являлись такие клинические проявления как дефицит витамина D, дефицит витамина B<sub>12</sub>, гипергомоцистеинемия и латентный дефицит железа. Эти признаки учитывались нами как по отдельности, так и в совокупности. Всем 48 женщинам определяли уровень микронутриентов.

Всем пациентам проводилось полное *клинико-амбулаторное обследование*: определение гормонального фона на 2-й день менструального цикла: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, кортизола, пролактина, тестостерона, антимюллерового гормона (АМГ). Определение стероидных гормонов и АМГ проводилось на автоматическом иммунохимическом аппарате Immulite® 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). Референсные значения ФСГ в фолликулярную фазу составили 1,37–9,9 мМЕ/мл; ЛГ – 1,68–15,0 мМЕ/мл; АМГ – 0,03–7,37 нг/мл; содержание витамина D (25-ОН): от 0 до 20 нг/мл – дефицитное, от 20 до 30 нг/мл – недостаточное, от 30 до 100 – достаточное, более 100 – верхний предел безопасности; содержание витамина B<sub>12</sub> от 193 до 982 пг/мл.

*Биофизические методы*: мониторинг ультразвукового исследования проводился на аппарате GE Voluson E6 трансвагинальным доступом на 2-й день цикла для определения овариального резерва и исключения придатковых образований, на 10-й день цикла – для оценки фолликулогенеза и структуры эндометрия, на 22-й день цикла – для оценки наличия и функции желтого тела.

Вне зависимости от менструального цикла – общий анализ крови, уровень ферритина, трансферрина, тиреотропного гормона, тироксина свободного, сывороточного железа, гомоцистеина, витамина D и B<sub>12</sub> и определяли уровень фолиевой кислоты. Обязательный мониторинг анализов на ВИЧ, микрореакции, гепатитов

В и С, флюорографии органов грудной клетки, мазка на онкоцитологию из цервикального канала, мазок на флору, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ молочных желез. Обследование супруга проводилось по *общеклиническим анализам*: ОАК, гомоцистеин, тестостерон, витамин D и B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, уровень ферритина и трансферрина, АЛТ, АСТ, сахар крови, спермограмма при воздержании в течение 3-х дней. Биохимические тесты проводились на аппарате AU5800 (Beckman Coulter, США). Витамины D, B<sub>12</sub> и ферритин определялись на аппарате iFlash 1800 иммунохемилюминесцентным методом исследования (ИХЛ).

Все пациентки получали протокол стимуляции суперовуляции в программе ЭКО с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (Цетротид 0,25). Мониторинг прогресса стимуляции яичников, адекватное изменение дозы препаратов гонадотропинов (Гонал Ф и Менопур) и введение триггера овуляции с помощью препарата человеческого хорионического гонадотропина (Овирель 500 МЕ) за 36 часов до предполагаемой трансвагинальной пункции. Введение триггера овуляции назначались при достижении среднего диаметра 3-х фолликулов более 17 мм.

Пункция фолликулов осуществлялась через 36 часов после введения триггера овуляции до свершения овуляции у женщины.

Статистическая обработка полученных качественных и количественных показателей проводилась на персональном компьютере ASUS SonicMaster Windows 10 в электронных программах и таблицах Microsoft Office для Windows 10 с помощью пакета Analysis ToolPak in Excel.

**Результаты и обсуждение.** На основании проведенного проспективного рандомизированного исследования были отобраны 48 пар с бесплодием, что составило 10,1 % от общей популяции женщин, обращающихся в клинику. Все пациентки являлись жительницами Кыргызской Республики. По национальной принадлежности большинство относились к азиатской национальности – 45 (93,75 %). Возраст женщин, страдающих бесплодием, колебался от 25 до 42 лет и составил в среднем  $33,5 \pm 5,7$  года. В репродуктивном возрасте от 25 до 35 лет было 24 женщины, что составило 50 % от общего количества

женщин и в возрасте от 36 до 42 лет – 24 женщины (50 %), т. е. каждая вторая женщина была в позднем репродуктивном возрасте. По социальному положению 25 женщин (52 %) были служащими, занимающимися домашним хозяйством – 18 (37,5 %) и 5 (10,4 %) пациенток – разнорабочие (швеи, повара).

При изучении репродуктивного анамнеза было установлено, что большинство женщин страдали вторичным бесплодием – 37 (77 %), четвертая же часть – первичным бесплодием – 11 женщин (23 %). Основной причиной бесплодия в данных группах стал туберно-перитонеальный фактор. Были исключены эндокринный фактор и мужской фактор бесплодия. У женщин с вторичным бесплодием в анамнезе: внематочная беременность у 13 женщин, что составило 35,1 % от общего количества женщин с вторичным бесплодием; невынашивание беременности было у 28 женщин, что составило 75,67 %; преждевременные роды были у 10 женщин (27,02 %); роды, осложненные кровотечением в раннем послеродовом периоде составили 13,51 % – у 5 женщин. У каждой 3-й женщины с первичным бесплодием продолжительность бесплодия составила более 2-х лет. Рандомизация групп представлена в таблице 1.

Все пациентки проживали в различных климатических условиях страны: от умеренно континентального (горные районы и предгорье) до субтропического климата – 32 женщины, что составило 66 % от общего количества пациенток, проживавших в Чуйской долине.

Нами было проведено рандомизированное исследование: пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа – пациентки, получавшие коррекцию дефицитных состояний перед программой ВРТ;

2-я группа – пациентки, не получавшие коррекцию дефицитов микронутриентов в условиях прегравидарной подготовки (ретроспективный анализ).

Сравниваемые группы, согласно данным АМГ и данным УЗИ фолликулометрии на 2-й день менструального цикла, не отличались по возрасту, форме и продолжительности

бесплодия, состоянию гормонального статуса, овариальному резерву.

Женщины репродуктивного возраста не отличались по частоте бесплодия в сравниваемых группах: 45,7 и 30,7 % ( $p < 0,05$ ) так же, как и по продолжительности бесплодия, как при первичном бесплодии – 25,7 и 23 %; так и при вторичном бесплодии – 74,2 и 76,9 % ( $p < 0,05$ ), т. е. сравниваемые группы женщин, проживающих в различных климатических условиях, по возрасту и продолжительности бесплодия значительно не отличались.

При определении гормонального фона у женщин с бесплодием уровень ФСГ и ЛГ значимо не отличался. Для женщин уровень ФСГ в сравниваемых группах в возрасте до 35 лет составлял  $8,7 \pm 2,9$  мМЕ/мл и  $8,9 \pm 2,98$  мМЕ/мл, в группах старше 35 до 42 лет –  $12,1 \pm 3,4$  мМЕ/мл и  $15,2 \pm 3,89$  мМЕ/мл ( $p < 0,05$ ). Уровень ЛГ в сравниваемых группах составил  $6,3 \pm 2,5$  мМЕ/мл и  $7,2 \pm 2,6$  мМЕ/мл – в возрастной категории до 35 лет, а от 36 до 42 лет –  $9,1 \pm 3,0$  мМЕ/мл и  $9,8 \pm 3,1$  мМЕ/мл. При определении уровня АМГ были в основном с нормальными показателями  $2,4 \pm 1,5$  нг/мл и  $2,7 \pm 1,6$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у женщин с бесплодием в сравниваемых группах, прошедших обследование, значения гормонального статуса и овариального резерва соответствовали норме. При определении овариального резерва у этих женщин было определено, что у женщин в возрасте до 35 лет на 2-й день менструального цикла при трансвагинальном доступе объем яичников составлял  $5,6 \pm 2,3$  см<sup>3</sup> и  $4,8 \pm 2,1$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ), женщины старше 36 лет и до 42 лет имели объемы  $3,2 \pm 1,7$  см<sup>3</sup> и  $2,1 \pm 1,4$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ), а количество фолликулов в группе до 35 лет было соответственно 7,8 и 7,5, тогда как женщины от 36 до 42 лет имели показатели – 4 и 3 фолликула. Таким образом, уровень гормонального фона и овариального резерва в сравниваемых группах соответственно возрасту достоверно не отличался. Следует отметить, что женщины, проживающие в условиях гор и предгорьях, недостоверно имели более низкие показатели гормонов и АМГ ( $p > 0,05$ ). Для определения эффективности коррекции дефицита витамина D среди 35 женщин, получавших коррекцию, выделены группы:

Таблица 1 – Характеристика женщин с бесплодием при рандомизации

| Показатели                                                                                                                                                                      | Число (%) распределения                                                              |                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                 | I<br>n = 35                                                                          | II<br>n = 13                                                                           |
| Возраст женщин (годы) M ± SD:<br>- от 25 до 35 лет<br>- от 36 лет до 42 лет                                                                                                     | 36,7 ± 6,0<br>- 16 (45,7 %)<br>- 19 (54,2 %)                                         | 38,2 ± 6,1<br>- 4 (30,7 %)<br>- 9 (69,2 %)                                             |
| Бесплодие:<br>- первичное<br>- вторичное                                                                                                                                        | - 9 (25,7 %)<br>- 26 (74,2 %)                                                        | - 3 (23 %)<br>- 10 (76,9 %)                                                            |
| Длительность бесплодия:<br>Состояние овариального резерва:                                                                                                                      | 6,5 ± 2,5 года                                                                       | 6,5 ± 2,5 года                                                                         |
| 1. Уровень ФСГ:<br>- до 35 лет<br>- от 36 до 42 лет                                                                                                                             | - 8,7 ± 2,9 мМЕ/мл<br>- 12,1 ± 3,4 мМЕ/мл                                            | - 8,9 ± 2,98 мМЕ/мл<br>- 15,2 ± 3,89 мМЕ/мл                                            |
| 2. Уровень ЛГ<br>- до 35 лет<br>- от 36 до 42 лет                                                                                                                               | - 6,3 ± 2,5 мМЕ/мл<br>- 9,1 ± 3,0 мМЕ/мл                                             | - 7,2 ± 2,6 мМЕ/мл<br>- 9,8 ± 3,1 мМЕ/мл                                               |
| 3. Уровень АМГ:<br>- до 35 лет<br>- от 36 до 42 лет                                                                                                                             | - 2,4 ± 1,5 нг/мл<br>- 1,4 ± 1,1 нг/мл                                               | - 2,7 ± 1,6 нг/мл<br>- 1,3 ± 1,1 нг/мл                                                 |
| 4. УЗИ фолликулометрия на 2-й день цикла:<br>- до 35 лет:<br>- Объем яичника<br>- Количество фолликулов<br>- от 36 лет до 42 лет:<br>- Объем яичника<br>- Количество фолликулов | - 5,6 ± 2,3 см <sup>3</sup><br>- 7,8 ± 2,7<br>- 3,2 ± 1,7 см <sup>3</sup><br>- 4 ± 2 | - 4,8 ± 2,1 см <sup>3</sup><br>- 7,5 ± 2,7<br>- 2,1 ± 1,4 см <sup>3</sup><br>- 3 ± 1,7 |

Примечание. I – группа женщин, получавших коррекцию дефицита микронутриентов; II – группа женщин, ранее не получавших коррекцию.

с дефицитным содержанием витамина D от 0 до 20 нг/мл – 20 женщин, что составило 57 %; недостаточным содержанием витамина D – 20–30 нг/мл – 13 женщин, – 37 % от общего числа получавших коррекцию, 30–100 нг/мл – достаточным количеством витамина D – 2 женщины, это 5 %, имевшие нижние границы нормальных значений витамина D.

35 женщин, входящих в 1-ю группу и получавших коррекцию дефицита и недостаточности витамина D, дали положительные результаты в 25 случаях из 35, что составило 71 %. 13 женщин из 2-й группы, имевшие отрицательные результаты после программ вспомогательных репродуктивных технологий, имели дефицит витамина с дефицитным содержанием витамина D от 0 до 20 нг/мл – 20 женщин, что составило 57 %; недостаточным содержанием витамина D – 20–30 нг/мл – 13 женщин, – 37 % от общего

числа получавших коррекцию, 30–100 нг/мл – достаточным количеством витамина D – 2 женщины, это 5 %, имевшие нижние границы нормальных значений витамина D и которые ранее не получали коррекцию, т. е. у женщин, имевших отрицательные результаты при прохождении программ ВРТ, выявлен дефицит витамина D, витамина B<sub>12</sub> и ЛДЖ. Таким образом, важно определение уровня микронутриентов и их коррекция в программе прегравидарной подготовки пациентов. Прегравидарная подготовка с целью нормализации уровня микронутриентов дает более высокий уровень положительных исходов программ ВРТ.

При дефиците витаминов и минералов и в предпротокольной подготовке за 3 месяца до вступления в протокол проводилась коррекция. Показатели уровня витамина D были менее 30 нг/мл. При назначении витамина D в течение

3-х месяцев в дозе 10000 МЕ (250 мкг) в сутки отмечался рост показателя на 20 нг/мл. При показателях витамина В<sub>12</sub> менее 200 пг/л проводили коррекцию с назначением препаратов витамина В<sub>12</sub> (Метилкоболамин) 1000 мкг по 1 таблетке 1 раз в день утром после еды на 3 месяца и при достижении результата (целевой уровень витамина В<sub>12</sub> – 900 пг/л).

У второй группы пациенток, не получавших коррекцию дефицитов микронутриентов, средняя общая доза гонадотропинов для стимуляции супероуляции составила 1750 МЕ, при достижении среднего количества полученных ооцитов при ТВП – 2 ооцита. Также у второй группы чаще отмечались анэуплоидные эмбрионы и отмена переноса эмбрионов.

У первой группы пациенток, получавших коррекцию, требовалось среднее общее количество гонадотропинов для стимуляции супероуляции 1415 МЕ и среднее общее количество полученных ооцитов – 6. Недостоверно ( $p > 0,05$ ) – перенос эмбрионов произведен больше на 5-е сутки на стадии бластоцисты и было получено большее количество положительных результатов в связи с наступившей беременностью.

#### **Выводы**

1. Все женщины с бесплодием, проживающие в условиях континентального климата, имели дефицит витаминно-минерального комплекса.

2. Коррекция дефицита витаминно-минерального комплекса дает более высокий уровень положительных исходов программ ВРТ.

3. При коррекции витаминно-минерального комплекса: исключение дефицитов витамина D и В<sub>12</sub> и ЛДЖ и коррекции гипергомоцистемии идет использование меньшего количества гонадотропинов при стимуляции супероуляции в программах ВРТ.

#### **Литература**

1. Физическая география Кыргызстана. Общий раздел. URL: [http://scout-kg.narod.ru/library/l\\_geografia.kg.html](http://scout-kg.narod.ru/library/l_geografia.kg.html) (дата обращения: 16.12.2021).
2. Основные экологические проблемы Кыргызстана. URL: <https://evolvelium.com/ecology/ekologicheskie-problemy-kyrgyzstana/> (дата обращения: 16.12.2021).
3. Программа сектора здравоохранения Кыргызской Республики по адаптации к изменению климата на период 2011–2015 годы. Бишкек, 2011. – 75 с.
4. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению) [письмо Минздрава РФ от 5 марта 2019 № 15-4/и/2-1913]. 4 с.
5. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / [авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др.]. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 80 с.