

# РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПАР СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕЖИВШИХ ТЯЖЕЛУЮ УТРАТУ ДЕТЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ

Татевик Киракосян<sup>1\*</sup>, Эдуард Амбарцумян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника репродуктивной медицины “Fertility Center”

<sup>2</sup>Национальный институт здравоохранения, Кафедра репродукции человека (Ереван, Армения)

\*Для корреспонденции:

e-mail: tatevik.kirakosyan@rambler.ru

## Абстракт

**Введение.** Целью нашего исследования был анализ репродуктивных исходов пар, которые потеряли сыновей во время войны и обратились в клинику ВРТ с целью снова стать родителями.

**Материалы и методы.** В клинике репродукции человека Fertility Center был проведён ретроспективный анализ репродуктивных исходов пар, потерявших сыновей во время войны. С начала 2021 года по 2024 год в наш центр обратились 252 пары. ЭКО было проведено 215 из них. 83 пары использовали собственные яйцеклетки, а 132 пары — донорские. Средний возраст женщин в первой группе составил  $42,4 \pm 5,6$  лет, во второй группе —  $46,3 \pm 8,1$  лет. В первой группе стимуляция яичников проводилась с использованием протокола антагониста или агониста. В обеих группах подготовка матки к переносу эмбриона осуществлялась с помощью ЗГТ. В ходе исследования в обеих группах изучались такие репродуктивные показатели, как клиническая беременность, выкидыши, кумулятивная частота живорождений и среднее время до наступления беременности.

**Результаты.** Результаты исследования показали, что из 215 пар, участвовавших в программе ЭКО, на момент анализа беременность наступила у 97 женщин (44,1%). В результате лечения методами ЭКО беременность наступила у 87 женщин (40,4%). Из общего числа беременностей 33 (34%) завершились выкидышами на ранних сроках. Кумулятивная частота живорождений в группе А, несмотря на более молодой возраст женщин, использовавших собственные яйцеклетки, оказалась крайне низкой (всего 4,9%). В обеих группах было зафиксировано 53 случая живорождения (24,6%). Среднее время до наступления беременности составило  $7 \pm 4,4$  месяца в первой группе и  $11,6 \pm 4,8$  месяца во второй группе.

**Заключение.** Мы пришли к выводу, что, несмотря на тяжёлую трагедию, переживаемую семейной парой, при наличии квалифицированной медицинской помощи, с использованием ВРТ и адекватной финансовой поддержки со стороны государства возможно достижение положительных репродуктивных исходов.

**Ключевые слова:** Репродуктивный потенциал, старший репродуктивный возраст, война, ЭКО, частота беременности

Ներկայացվեց/Получено/Received 17.06.2024

Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted 12.08.2024

Տպագրվեց/Опубликовано/Published 15.10.2024

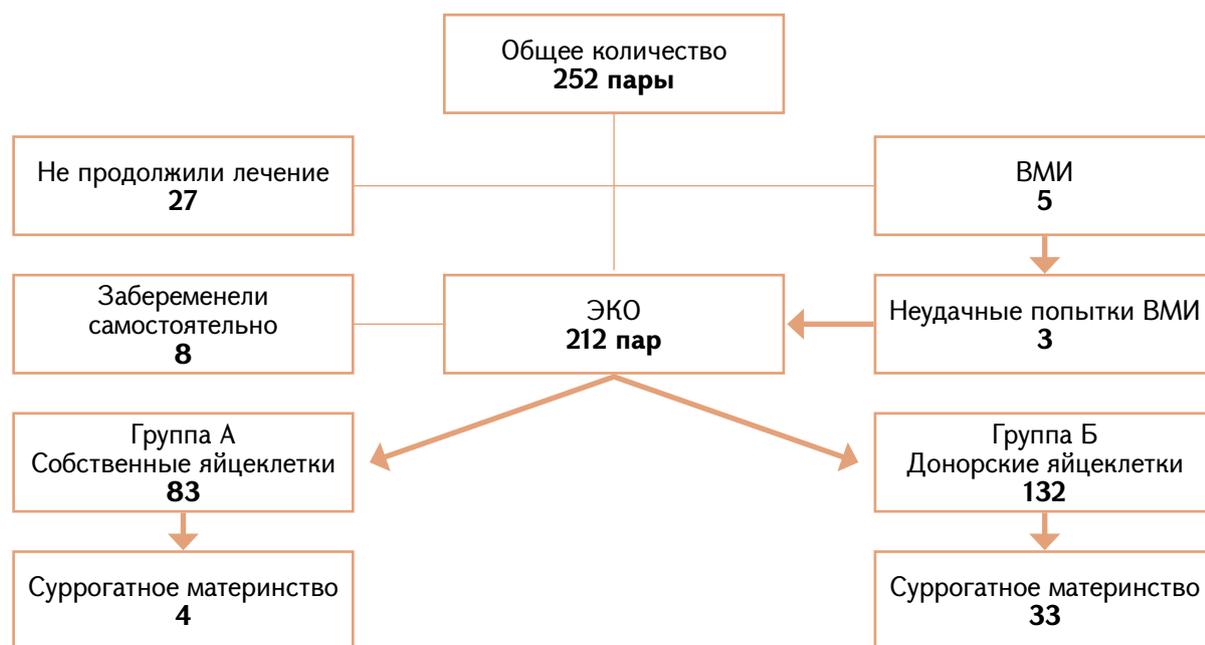
DOI 10.54235/27382737-2024.v4.2-58

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы интерес к изучению репродуктивных исходов у пар старшего репродуктивного возраста значительно возрос, что связано как с социальными изменениями, так и с успехами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако влияние стресса, особенно его тяжелых форм, таких

как утрата ребёнка, на репродуктивный потенциал пар пожилого возраста изучено гораздо меньше.

После 44-дневной армяно-азербайджанской войны 2020 года в Армении был принят закон, позволяющий парам, потерявшим сыновей в ходе военных действий, воспользоваться услугами ВРТ. Более того, государство финансировало полный цикл об-



ЭКО: экстракорпоральное оплодотворение; ВМИ – внутриматочная инсеминация.

Таблица 1. Схема потока всех пациентов, включенных в настоящее исследование.

следований и лечения, включая оперативные вмешательства, гормональную стимуляцию яичников, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), программы с использованием донорских гамет, а также суррогатное материнство. С начала 2021 года в центры репродуктивного здоровья начали обращаться пары, потерявшие сыновей во время войны и стремящиеся вновь стать родителями.

Поскольку данные по данной теме в литературе практически отсутствуют, в этом исследовании мы предприняли попытку проанализировать результаты применения ВРТ в этой уникальной популяции и обобщить эффективность указанной государственной программы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Пациенты.** С начала 2021 года до 2024 в клинику репродукции человека «Fertility Center» были поданы 252 заявки от пар, потерявших сыновей во время войны (см Таблицу 1).

27 пары не продолжили сотрудничество. Причиной явилось сочетание заболеваний, в основном тяжёлые хронические соматические заболевания и нежелание пользоваться программой суррогатного материнства (7), онкозаболевания у мужа или у жены (2), непреодолимые психологические проблемы (11), проблема с мужским бесплодием и нежеланием использовать донорскую сперму (2), нежелание использовать донорские яйцеклетки(5). 5 парам были выполнены внутриматочные инсеминации (ВМИ), из которых забеременели 2, остальные 3 были включены в программу ЭКО.

223 пары были обследованы и включены в программы ЭКО, из которых 8 женщин самостоятельно забеременели во время обследования или в период подготовки к ЭКО. Все остальные пары были раз-

делены на 2 группы: в Группу А вошли пары (83), которым было проведено ЭКО с использованием собственных яйцеклеток. В Группу Б - пары (132), которые вошли в программу донорских яйцеклеток.

Исходные характеристики пациентов представлены в Таблице 2.

### Протокол стимуляции и ЭКО

Всем пациенткам с нормальным или низким овариальным резервом стимуляцию овуляции проводили с использованием протокола антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) или агониста ГнРГ, согласно протоколам клиники. При диаметре одного или двух фолликулов  $\geq 16.5-18$  мм для триггера овуляции вводили рекомбинантный хорионический гонадотропин человека. Аспирацию ооцитов проводили примерно через 36 часов после введения рХГЧ. Эмбрионы культивировались до 3 дня или до стадии бластоцисты, после чего проводился трансфер в матку или замораживание эмбрионов для подсадки в матку в последующих циклах, соответственно клинической ситуации. В этой группе проводилось 101 циклов ЭКО. 5 парам не проводилось трансфер эмбриона из за плохого качества эмбрионов.

### Протокол подготовки матки в циклах замороженных/размороженных эмбрионов

С 3-го дня менструального цикла пациентки ежедневно получали пероральные и трансдермальные препараты эстрадиола в начальных дозах от 4 мг до 6 мг, которые при необходимости увеличивали до 8-10 мг в сутки. При толщине эндометрия  $\geq 7-8$  мм, вводили препараты микронизированного прогестерона в дозе 600 мг в сутки. 3-х дневные эмбрионы или бластоцисты размораживали и переносили на 4-й или 6-й день прайминга прогестинами соответственно.

Характеристика	Группа А	Группа Б	P value
Количество пар (n)	83	132	
Циклы ЭКО (n)	101	132	
Среднее количество использованных яйцеклеток в донорской программе	-	6.8 ± 2,1	
Отцовский возраст (годы)	45.1±4.8	50.7±4.6	P < 0.05
Материнский возраст (годы)	42,4 ± 5.6	46.3± 8,1	P < 0.05
ИМТ матери (кг±м <sup>2</sup> )	27.2 ±2.4	28.2±1.6	P > 0.2
КАФ (n)	10 ±3.2	3.4 ± 2,1	P < 0.05
АМГ (нг/мл)	1.3 ± 1.5	0.6±0.4	P < 0.05
Аборты после последних родов	3.1±1.2	2.4 ± 1.1	P > 0.1
Суррогатное материнство	4	33	P < 0.01

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворения. ИМТ – индекс массы тела, КАФ – количество антральных фолликулов, АМГ – Антимюллеров гормон

**Таблица 2.** Характеристика и демографические особенности пар, включенных в программы ВРТ, перенесших тяжелый стресс в связи с потерей сына в военное время.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенных лабораторных, а также гормональных исследований пар, включенных в программы ВРТ, показаны в Таблице 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного исследования было изучение репродуктивного потенциала пар старшего репродуктивного возраста, переживших тяжёлую психологическую травму, а именно потерю сына в ходе военных действий, и обратившихся в центры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с целью достижения беременности. В доступной литературе нам не удалось найти подобных исследований, что, вероятно, связано с уникальностью данной ситуации. Таким образом, основной задачей исследования стал не только анализ эффективности различных методов ВРТ, но и разработка оптимальных протоколов лечения с учётом специфических особенностей этих пациентов.

Для этого был проведён анализ данных 215 пар, включённых в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Как и ожидалось, ряд параметров

репродуктивного здоровья, таких как возраст матери и показатели овариального резерва, значительно различались между двумя группами (все P < 0,05), что связано с использованием аутологических или донорских яйцеклеток. Так, различия в овариальном резерве (АМГ: 1,3 ± 1,5 нг/мл в группе А против 0,6 ± 0,4 нг/мл в группе Б) в сочетании с более высоким возрастом женщин (42,4 ± 5,6 лет в группе А против 46,3 ± 8,1 лет в группе Б) явились ключевым критерием для выбора программы донорских яйцеклеток. Разница в возрасте, вероятно, также объясняет значительное различие в частоте использования суррогатного материнства (4 случая в группе А против 33 случаев в группе Б). Противопоказаний для проведения ЭКО не было выявлено ни в одной из групп. Решение о выборе суррогатного материнства чаще всего обуславливалось противопоказаниями к вынашиванию беременности по причине соматических и гинекологических заболеваний (гипертензия, варикозное расширение вен, множественные миомы матки, применение психотропных препаратов, несовместимых с беременностью, патология эндометрия (синдром Ашермана), отсутствие матки, сахарный диабет.

Репродуктивный исход	Группа А	Группа Б	P value
Время до беременности	7 ± 2.4 месяц	11.6 ± 1.8 месяц	P < 0.05
Клиническая беременность, %	11.8% (12/101)	56.8% (75/132)	P < 0.05
Суррогатное материнство			
Клиническая беременность, % (п/общее кол-во переноса эмбрионов)	0% (0/4)	69.6 % (23/33)	
Выкидыши, % (п/общее кол-во клинической беременности)	41.6% (5/12)	37.3% (28/75)	P < 0.05
Суррогатное материнство			
Выкидыши, % (п/общее кол-во клинической беременности)	0	8.6 % (2/23)	
Кумулятивная частота живорождения %, (п/общее кол-во циклов ЭКО)	4.9% (5/101)	36.3% (48/132)	P < 0.01
Суррогатное материнство			
Прогрессирующая беременность %, (п/общее кол-во циклов ЭКО)	1.9 % (2/101)	7.5 % (10/132)	
Суррогатное материнство			
	0	4.5% (6/132)	

**Таблица 3.** Репродуктивный исход после ЭКО у женщин высокого репродуктивного возраста, перенесших тяжелый стресс по поводу потери сына на войне.

Результаты исследования показали, что из 215 пар, участвовавших в программе ЭКО в течение двух лет, на момент анализа беременность наступила у 97 женщин (44,1%). Из них 10 женщин забеременели до проведения ЭКО, в процессе лечения соматических и гормональных заболеваний (артериальная гипертензия — 1, депрессия — 2, тиреотоксикоз — 1, сахарный диабет — 1) и проведения психотерапии (1случаев), коррекции менструальной функции (1 случая), хирургического лечения внутриматочных новообразований (полипов — 3 случая). В результате лечения методами ЭКО беременность наступила у 87 (40,4%) женщин. Из общего числа беременностей 33 (34%) завершились выкидышами на ранних сроках. Как видно из таблицы 3, частота выкидышей в группе женщин, использовавших собственные яйцеклетки, была значительно выше, чем в группе женщин, использовавших донорские яйцеклетки, несмотря на более старший возраст последних. Это указывает на то, что возрастные изменения в матке могут быть компенсированы при использовании яйцеклеток от молодых доноров. Высокая частота беременности и живорождений в группе Б подтверждается данными таблицы 3. Кумулятивная частота живорождений в группе А, несмотря на более молодой возраст женщин, использо-

вавших собственные яйцеклетки, оказалась крайне низкой (всего 4,9%). Это значительно ниже средних показателей центра для той же возрастной группы (данные не показаны), что, вероятно, связано с непреодоленным посттравматическим стрессом и депрессией как у женщин, так и у мужчин, состояние которых также оставалось неудовлетворительным (данные не приведены). В то же время в группе Б, несмотря на аналогичные проблемы со здоровьем и психологическим состоянием, а также наличие вредных привычек (курение и употребление алкоголя), использование донорских яйцеклеток привело к значительному увеличению частоты наступления беременности и живорождений.

В целом, в обеих группах было зафиксировано 53 случая живорождения (24,6%). У ещё 12 женщин на момент исследования имелась прогрессирующая беременность сроком от 14 до 35 недель 50 пар продолжают лечение 100 были.

Мы пришли к выводу, что, несмотря на тяжёлую трагедию, переживаемую семейной парой, при наличии квалифицированной медицинской помощи, с использованием всех возможных методов репродуктивной медицины и адекватной финансовой поддержки со стороны государства, возможно достижение положительных репродуктивных исходов.

**ՊԱՏԵՐԱԶՄԻ ԸՆԹԱՅՔՈՒՄ ՈՐԴԻ ԿՈՐՅՐԱԾ, ԲԱՐՁՐ ՌԵՊՐՈԴՈՒԿՏԻՎ ՏԱՐԻՔԻ ԶՈՒՅԳԵՐԻ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ՊՈՏԵՆՑԻԱԼԻ ՎԵՐԼՈՒԹՈՒԹՅՈՒՆ**

**Տարևիկ Կիրակոսյան<sup>1</sup>, Էդուարդ Համբարձումյան<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Պրոդաբերության կենտրոն

<sup>2</sup>Առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Մարդու վերարտադրողականության ամբիոն (Երևան, ՀՀ)

**Ամփոփագիր**

**Ներածություն.** Մեր հետազոտության նպատակն է եղել ուսումնասիրել պատերազմի ընթացքում որդի կորցրած, բարձր ռեպրոդուկտիվ տարիքի զույգերի վերարտադրողական պոտենցիալը, որոնք դիմել են մեր կենտրոն կրկին ծնող դառնալու նպատակով:

**Մեթոդներ.** Մարդու պրոդաբերության կենտրոնում կատարվել է պատերազմում որդի կորցրած բարձր ռեպրոդուկտիվ տարիքի զույգերի վերարտադրողական տվյալների ռետրոսպեկտիվ վերլուծություն: 2021թ-ից մինչև 2024թ. մեր կենտրոն դիմել է 252 զույգ: Երանցից 215-ին կատարվել է ԱՄԲ, որոնցից 83-ին սեփական ձվաբջջով, 132-ին դոնորական ձվաբջջով: Առաջին խմբում կանանց միջին տարիքը եղել է 42,4 ± 5.6 տարեկան, երկրորդ խմբում՝ 46.3 ± 8,1 տարեկան:

Առաջին խմբում ձվարանների խթանումը կատարվել է ազոնիստ կամ անտազոնիստ գործելակարգով: Երկու խմբում արգանդի լորձաթաղանթի պատրաստումը սաղմի տեղադրման կատարվել է ՀՓԹ (հորմոնալ փոխարինող թերապիայի) միջոցով: Հետազոտության ընթացքում վերլուծել ենք հետևյալ ցուցանիշները. կլինիկական հղիություն, կրեյախստի ցուցանիշ, կենդանածնության կուտակային հաճախականություն, հղիության հասնելու միջին ժամանակը:

**Արդյունքներ.** Հետազոտվող խմբում վերլուծության պահին ունեցել ենք ընդհանուր 97 հղիություն (44.1%): ԱՄԲ-ի արդյունքում գրանցվել է 87 (40.4%) հղիություն: Հղիության ընդհանուր քանակությունից 33-ը (34%) ավարտվել են կրեյախստով վաղ ժամկետում: Առաջին խմբում, չնայած կանանց ավելի երիտասարդ տարիքին, կենդանածնության կուտակային հաճախականությունը եղել է բավական ցածր (4.9%): Երկու խմբում միասին գրանցվել է կենդանածնության 53 դեպք (24.6%): Հղիության հասնելու միջին ժամանակը առաջին խմբում եղել է 7 ± 4.4 ամիս, երկրորդ խմբում 11.6 ± 4.8 ամիս:

**Եզրակացություններ.** Չնայած ապրած ծանրագույն սթրեսին, բարձր որակավորված բժշկական օգնության և պետության կողմից ադեկվատ ֆինանսավորման շնորհիվ հնարավոր է հասնել դրական ելքի վերարտադրողական ոլորտում:

## REPRODUCTIVE POTENTIAL OF COUPLES OF OLDER REPRODUCTIVE AGE WHO HAVE EXPERIENCED THE HEAVY LOSS OF CHILDREN AS A RESULT OF HOSTILITIES

Tatevik Kirakosyan<sup>1</sup>, Eduard Hambartsoumian<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Fertility Center<sup>2</sup>National Institute of Health of Armenia. Department Human Reproduction (Yerevan, Armenia)**Abstract**

**Introduction:** The purpose of our study was to analyze the reproductive outcome of couples who lost their sons during the Armenian-Azerbaijani war and came to our clinic with the aim of becoming parents again.

**Materials and methods:** A retrospective analysis of the reproductive outcomes of couples who lost their sons during the war was conducted at the Fertility Center in Armenia. From the beginning of 2021 to 2024, 252 couples applied to our clinic. IVF was performed to 215 of them. 83 couples underwent IVF with their own eggs, 132 couples with donor eggs. The average age of women in the first group was  $42.4 \pm 5.6$

years, in the second group  $46.3 \pm 8.1$  years. In both groups, the preparation of the uterus for embryo transfer was done with HRT. In both groups we analyzed clinical pregnancy rate, miscarriage rate, cumulative live birth rate and mean time to pregnancy.

**Results:** The results of the study showed that out of 215 couples who participated in the IVF program for two years, at the time of the analysis, 97 women (44.1%) became pregnant. As a result of IVF treatment, pregnancy occurred in 87 (40.4%) women. Of the total number of pregnancies, 33 (34%) ended in early miscarriages. The cumulative live birth rate in group A, despite the younger age of women who used their own eggs, was extremely low (only 4.9%). In general, 53 live births (24.6%) were recorded in both groups. The median time to pregnancy was  $7 \pm 4.4$  months in the first group and  $11.6 \pm 4.8$  months in the second group.

**Conclusion:** Despite the severe tragedy experienced by a married couple, with the availability of qualified medical care, the use of all possible methods of reproductive medicine and adequate financial support from the state, it is possible to achieve positive reproductive outcomes.

**Список литературы**

1. Three Hundred Cycles of Oocyte Donation at the University of Southern California: Assessing the Effect of Age and Infertility Diagnosis on Pregnancy and Implantation Rates. MARK V. SAUER, 1 RICHARD J. PAULSON, 1 BETH A. ARY, 1 and ROGERIO A. LOBO 1'2. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Vol. 11, No. 2, 1994
2. Oocyte or embryo donation to women of advanced reproductive age: an Ethics Committee opinion. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Fertility and Sterility® Vol. 106, No. 5, October 2016 0015-0282/\$36.00 Copyright ©2016 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier
3. National trends and outcomes of autologous in vitro fertilization cycles among women ages 40 years and older. Heather Hipp<sup>1,2</sup> & Sara Crawford<sup>2</sup> & Jennifer F. Kawwass<sup>1,2</sup> & Sheree L. Boulet<sup>2</sup> & David A. Grainger<sup>3</sup> & Dmitry M. Kissin<sup>2</sup> & Denise Jamieson. J Assist Reprod Genet (2017) 34:885–894 DOI 10.1007/s10815-017-0926-2
4. One thousand initiated cycles of in vitro fertilization in women >40 years of age. Amir Lass, M.D.,\* Carolyn Croucher, M.R.C.O.G.,† Suzanne Duffy, B.Sc., Karin Dawson, B.Sc., Raul Margara, M.D., and Robert M. L. Winston, F.R.C.O.G FERTILITY AND STERILITY VOL. 70, NO. 6, DECEMBER 1998
5. Effect of war on fertility: a review of the literature. Antoine A Abu-Musa<sup>1,3</sup>, Loulou Kobeissi<sup>2</sup>, Antoine B Hannoun<sup>1</sup>, Marcia C Inhorn<sup>2</sup> 1 Department of Obstetrics and Gynecology, American University of Beirut Medical Centre, Beirut, Lebanon; 2 University of Michigan School of Public Health, 109 S. Observatory, Ann Arbor, Michigan 48109-2029, USA. Vol. 17 Suppl. 1. 2008 43-53 Reproductive BioMedicine Online; www.rbmonline.com/Article/3367 on web 22 May 2008
6. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility Stefano Palomba<sup>1\*</sup>, Jessica Daolio<sup>7</sup>, Sara Romeo<sup>1</sup>, Francesco Antonino Battaglia<sup>1</sup>, Roberto Marci<sup>3,4,5</sup> and Giovanni Battista La Sala<sup>2</sup>, Palomba et al. Reproductive Biology and Endocrinology (2018) 16:113 <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0434-y>