

Динаміка показників системи гемостазу як прогностичний критерій наслідків програм допоміжних репродуктивних технологій

С.І. Жук, В.М. Воробей-Вихівська

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті розглянуто питання впливу системи гемостазу на результативність програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Мета дослідження: встановлення взаємозв'язків між станом системи гемостазу в динаміці під час застосування програми ДРТ та її результатом.

Матеріали та методи. Обстежено 130 жінок, які проходили лікування безплідності з допомогою ДРТ. Досліджено динаміку показників системи гемостазу протягом програми ДРТ.

Результати. Виявлено тенденцію до гіперкоагуляції у жінок з невдалими спробами застосування ДРТ. Установлені фактори ризику невдачі при застосуванні ДРТ внаслідок гемостазіологічних порушень.

Заключення. Динаміка показників системи гемостазу є вагомим прогностичним критерієм щодо результату застосування програми ДРТ. Відсутність ознак гіперкоагуляції можна вважати однією з необхідних умов настання вагітності. Динамічний моніторинг системи гемостазу протягом програми ДРТ дозволить вчасно ужити заходів щодо корекції стану системи гемостазу та певною мірою впливати на наслідки лікування.

Ключові слова: безплідність, гемостаз, допоміжні репродуктивні технології.

Лікування безплідності залишається однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства та гінекології. За даними мультицентрового дослідження (Maуа N. Mascarenhas, Seth R. Flaxman та співавт., 2012) станом на 2010 р. частота первинної безплідності у світі складала 1,9%, а вторинної – 10,5% [7–9]. За даними інших авторів, частота безплідності в світі коливається від 8% до 29%. Відомо, що частота безплідності в Україні сягає 15–20% та не має тенденції до зниження [1–6].

Враховуючи невтішну демографічну ситуацію в країні, безплідність можна вважати не тільки медичною, а й соціальною, а також психологічною проблемою. Число розлучень серед безплідних пар у середньому вище у 6–7 разів у порівнянні з аналогічними показниками в популяції. Безплідність часто є причиною втрати інтересу до життя, роботи, важких психосексуальних і емоційних розладів [10].

Новим напрямком досліджень з питань безплідності є вивчення ролі гемостазіологічних порушень. Ця тема до сьогодні є дискусійною, однак більшість авторів підтверджують етіологічну роль патології системи гемостазу, а саме – тромбофілії, при невиношуванні вагітності. Ураховуючи, що підготовка ендометрія та імплантація є первинною ланкою формування фетоплацентарного комплексу, етіологічні фактори, що згубно впливають на ранні етапи вагітності, не можуть залишатися індиферентними для етапу імплантації плідного яйця. Тому пошук

взаємозв'язків між патологією системи гемостазу та безплідністю є, безумовно, перспективною.

Однак незважаючи на значний прогрес у розумінні етіологічних і патогенетичних механізмів безплідності пошук факторів, що визначають позитивний чи негативний результат циклу ДРТ, є одним з найважливіших напрямів сучасної репродуктології. Особливої актуальності це питання набуває у пар з повторними невдачами застосування ДРТ неясного характеру.

Серед різноманіття етіологічних чинників безплідності особливий інтерес викликають такі мало вивчені аспекти, як вплив стану системи гемостазу на фертильність. З огляду на викладене вище компоненти системи гемостазу задіяні в багатьох ланках фізіологічної імплантації та всіх етапів розвитку материнсько-плодових стосунків. Тому порушення механізмів гемостазу безумовно відіграє певну роль у патогенезі безплідності, невиношування вагітності та повторних невдач ЕКЗ.

Мета дослідження: встановлення взаємозв'язків між станом системи гемостазу в динаміці під час застосування програми ДРТ та її результатом.

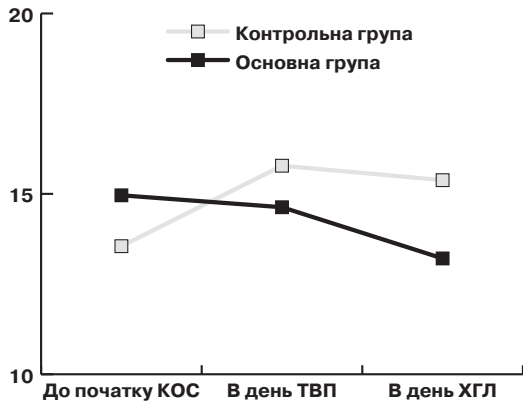
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 130 жінок, які проходили лікування безплідності за допомогою ДРТ. Критеріями включення до дослідження були: вік від 24 до 36 років; трубно-перитонеальний фактор безплідності; відсутність соматичної патології; відсутність супутньої гінекологічної патології, що може впливати на фертильність; нормальний оваріальний резерв; закінчений цикл ДРТ. Критеріями виключення з дослідження були: виявлення соматичної патології; виявлення супутньої гінекологічної патології, що може впливати на фертильність; синдром гіперстимуляції яєчників; переривання циклу ДРТ (зняття з протоколу контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) або відміна переносу ембріонів (ПЕ) з будь-якої причини).

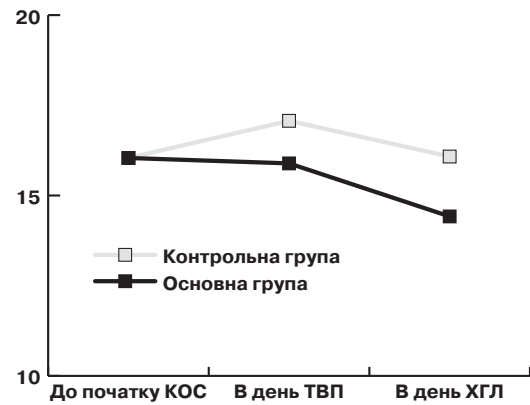
Основну групу склали 100 жінок із невдалою спробою ЕКЗ. До контрольної групи увійшли 30 жінок, у яких перша спроба ЕКЗ виявилася вдалою та закінчилася настанням клінічної вагітності.

КОС проводили рекомбінантним фолікулоstimулювальним гормоном (ФСГ) за коротким протоколом з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону. Перенос ембріонів здійснювали на 5-у добу культивування. Посттрансферну підтримку мікронізованим прогестероном призначали з першої доби після трансвагінальної пункції (ТВП), вона тривала до діагностики вагітності, а у разі позитивного результату продовжувалася під час вагітності згідно з клінічною ситуацією.

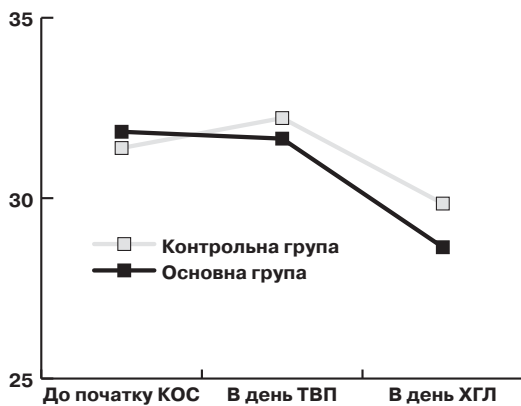
Під час програми ЕКЗ з метою контролю стану системи гемостазу усім жінкам проводили коагулологічне дослідження крові та аналіз крові на D-димер до початку



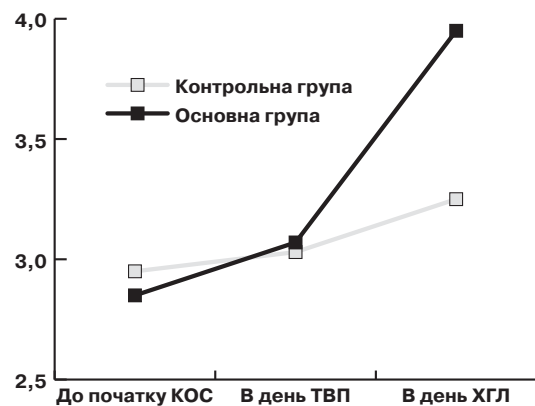
Мал. 1. Динаміка змін ПЧ протягом програми ДРТ у жінок основної та контрольної груп, с



Мал. 2. Динаміка змін ТЧ протягом програми ДРТ у жінок основної та контрольної груп, с



Мал. 3. Динаміка змін АЧТЧ протягом програми ДРТ у жінок основної та контрольної груп, с



Мал. 4. Динаміка змін концентрації фібриногену протягом програми ДРТ у жінок основної та контрольної груп, г/л

процедури, в день трансвагінальної пункції яєчників та в день здачі аналізу крові на хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні жінок основної та контрольної груп встановлено відсутність принципових відмінностей за віком, антропометричними даними, структурою безплідності, тривалістю та характером проведеного раніше лікування, особливостями менструальної функції та особистим анамнезом. Так, в основній групі середня маса тіла становила $59,2 \pm 2,3$ кг, середній зріст – $1,68 \pm 0,52$ м, а середній індекс маси тіла – $20,98 \pm 1,02$ кг/м². У контрольній групі ці показники становили відповідно $58,6 \pm 1,9$ кг, $1,66 \pm 0,48$ м та $21,27 \pm 1,07$ кг/м² ($p > 0,05$).

Середній вік $32,8 \pm 4,7$ року та $31,6 \pm 3,9$ року відповідно істотно не відрізнявся в основній та контрольній групах ($p > 0,05$). Зазначений вік є загалом перспективним для лікування безплідності за допомогою ДРТ. Однак у більшій частині обстежених жінок мала місце тривала безплідність – більше 6 років. Так, середня тривалість безплідності становила $9,6 \pm 3,8$ та $8,2 \pm 3,4$ року в основній і контрольній групах відповідно ($p > 0,05$).

В обох групах незначно переважала первинна безплідність – 62% пацієнок основної та 60% пацієнок контрольної групи. Вторинна безплідність мала місце у 38% та 40% жінок основної та контрольної груп відповідно.

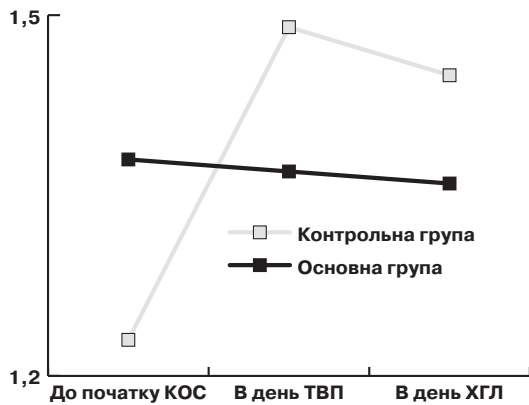
Під час порівняння стану системи гемостазу у жінок основної та контрольної груп виявлено низку відмінностей. Так, се-

редня величина протромбінового часу (ПЧ) від початку КОС до дня ТВП в основній групі суттєво не змінилася ($14,96 \pm 0,18$ с та $14,63 \pm 0,13$ с; $p > 0,05$), в той час як в контрольній групі цей показник помітно зріс з $13,5 \pm 0,15$ с до $15,7 \pm 0,21$ с ($p < 0,05$). При цьому перед початком КОС ПЧ в основній групі був дещо вище, ніж в контрольній, а в день ТВП навпаки – достовірно перевищував показник контрольної групи ($p < 0,01$). До дня ХГЛ ПЧ в основній групі знизився до $13,21 \pm 0,19$ с, а в контрольній – до $15,38 \pm 0,23$ с ($p < 0,05$ у порівнянні з днем ТВП у кожній групі та груп між собою) (мал. 1).

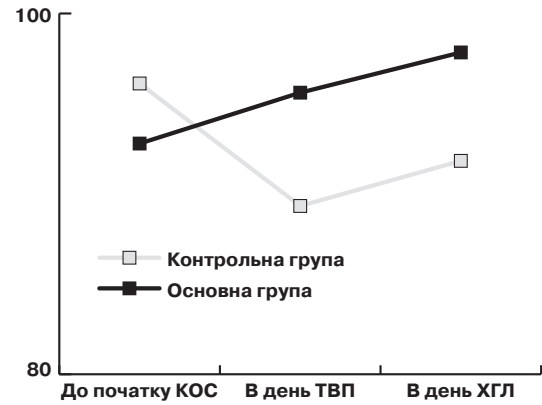
Тромбіновий час (ТЧ) перед початком КОС в обох групах не відрізнявся і складав в середньому $16,04$ с із середньою похибкою $\pm 0,14$ в основній та $\pm 0,23$ у контрольній групі. До дня ТВП в основній групі цей показник істотно не змінився ($15,89 \pm 0,17$ с), а в контрольній дещо збільшився – до $17,07 \pm 0,19$ с ($p > 0,05$). До дня ХГЛ ТЧ знизився в обох групах і в основній групі був істотно нижче, ніж в контрольній, – $14,42 \pm 0,12$ с проти $16,08 \pm 0,20$ с відповідно ($p < 0,05$) (мал. 2).

Статистично значущих відмінностей за середньою величиною активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) між досліджуваними групами не було виявлено ні перед початком КОС ($31,84 \pm 0,21$ с в основній проти $31,39 \pm 0,22$ с в контрольній групі; $p > 0,05$), ні в день ТВП ($31,65 \pm 0,23$ с проти $32,22 \pm 0,22$ с відповідно; $p > 0,05$). Динаміка показника в середині груп була статистично незначущою ($p > 0,05$). За період часу від ТВП до ХГЛ АЧТЧ знизився в обох групах і становив в основній групі $28,64 \pm 0,21$ с, а в контрольній – $29,85 \pm 0,21$ с ($p > 0,05$) (мал. 3).

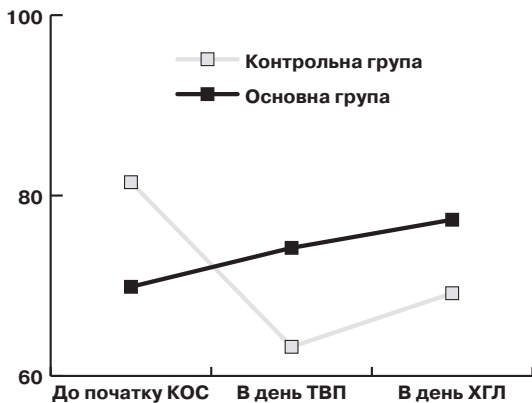
Середня концентрація фібриногену суттєво не змінилася



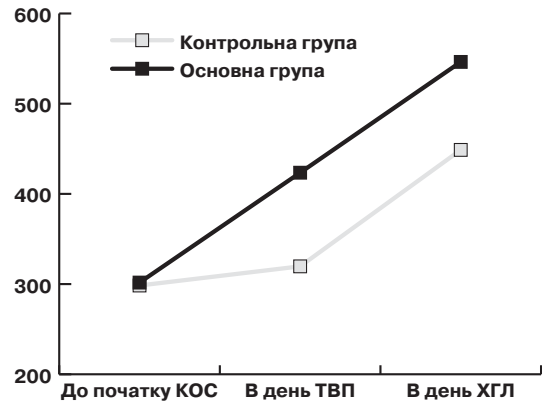
Мал. 5. Динаміка змін МНС протягом програми ДРТ



Мал. 6. Динаміка змін ПТІ протягом програми ДРТ, %



Мал. 7. Динаміка змін протромбінової активності фібриногену за Квіком протягом програми ДРТ, %



Мал. 8. Динаміка змін концентрації D-димеру протягом програми ДРТ, нгФЕО/мл

ні в основній групі (з $2,85 \pm 0,02$ г/л до $3,07 \pm 0,03$ г/л; $p > 0,05$), ні в контрольній (з $2,95 \pm 0,01$ г/л до $3,03 \pm 0,02$ г/л; $p > 0,05$). Між собою групи також достовірно не відрізнялися в обох точках дослідження ($p > 0,05$). Концентрація фібриногену в день ХГЛ у порівнянні з днем ТВП дещо зросла як в основній, так і в контрольній групах – до $3,95 \pm 0,03$ г/л та $3,25 \pm 0,02$ г/л відповідно (мал. 4).

Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) в основній групі істотних змін протягом КОС не зазнало – $1,38 \pm 0,01$ до початку КОС та $1,37 \pm 0,02$ в день ТВП ($p > 0,05$). У контрольній групі перед початком КОС МНС було дещо нижче, ніж в основній групі, – $1,23 \pm 0,02$, в день ТВП – навпаки – вище у порівнянні з основною групою – $1,9 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Різниця між середнім значенням МНС в контрольній групі перед початком КОС та в день ТВП була достовірною ($p < 0,05$). У день ХГЛ показник контрольної групи також перевищував показник основної групи – $1,45 \pm 0,02$ проти $1,36 \pm 0,02$ відповідно ($p > 0,05$) (мал. 5).

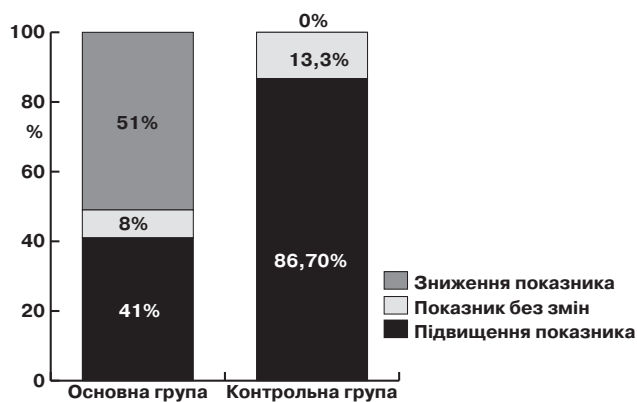
Протромбіновий індекс (ПТІ) в основній групі був несуттєво нижчий ($92,79 \pm 1,23\%$), ніж в контрольній ($96,12 \pm 1,63\%$) ($p > 0,05$). До дня ТВП в основній групі цей показник несуттєво зріс (до $95,61 \pm 1,21\%$; $p > 0,05$), а в контрольній суттєво знизився (до $89,33 \pm 1,3\%$; $p < 0,01$) та істотно перевищував показник основної групи ($p < 0,01$). У подальшому на день ХГЛ ПТІ істотно збільшився в обох групах у порівнянні з днем ТВП ($p < 0,05$), при цьому показник основної групи ($97,84 \pm 1,85\%$) достовірно перевищував показник контрольної ($91,83 \pm 1,72\%$) ($p < 0,05$) (мал. 6).

Протромбінова активність за Квіком зазнала найбільш виражених змін. Так, перед початком КОС середнє значення

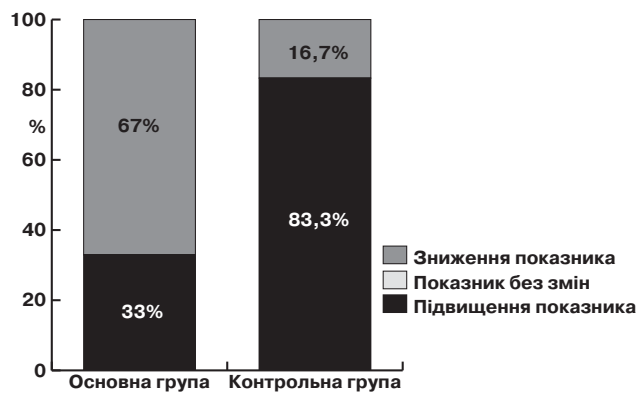
цього показника в основній групі було суттєво нижче, ніж в контрольній, – $69,88 \pm 1,09\%$ проти $81,48 \pm 1,26\%$ ($p < 0,05$). До дня ТВП в основній групі протромбінова активність за Квіком в основній групі істотно підвищилася – до $74,2 \pm 1,08\%$ ($p < 0,05$). У контрольній групі протромбінова активність достовірно знизилася – з $81,48 \pm 1,26$ до $63,23 \pm 1,02\%$ ($p < 0,05$). На день ТВП середнє значення показника в основній групі суттєво перевищувало аналогічний показник в контрольній групі ($p < 0,05$). Протромбінова активність за Квіком достовірно зросла в обох групах до дня ХГЛ ($p < 0,05$ у порівнянні з днем ТВП) і в основній групі склала $77,32 \pm 1,21\%$, що істотно вище показника контрольної групи – $69,17 \pm 1,21\%$ ($p < 0,05$) (мал. 7).

Рівень D-димеру до початку КОС в обох групах суттєво не відрізнявся і становив в основній групі $301,67 \pm 2,52$ нгФЕО/мл, а в контрольній – $298,42 \pm 2,32$ нгФЕО/мл ($p > 0,05$). До дня ТВП спостерігалася суттєва підвищення рівня D-димеру в основній групі – до $423,48 \pm 2,64$ нгФЕО/мл ($p < 0,05$) та несуттєво – до $319,65 \pm 2,28$ нгФЕО/мл в контрольній групі ($p > 0,05$). Різниця між основною та контрольною групами була істотною ($p < 0,05$). До дня ХГЛ середній рівень D-димеру в основній групі продовжував зростати – до $546,31 \pm 2,89$ нгФЕО/мл ($p < 0,05$), що перевищило верхню межу норми. У контрольній групі також спостерігалася достовірне підвищення показника у порівнянні з днем ТВП – $448,76 \pm 2,72$ нгФЕО/мл ($p < 0,05$), однак він був достовірно нижче аналогічного показника основної групи ($p < 0,05$) (мал. 8).

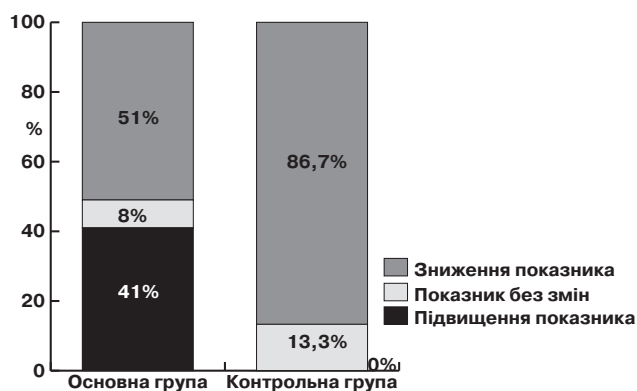
Оскільки показники коагулограми у більшості пацієток не виходили за межі загальноприйнятих норм, а зв'язок динаміки цих показників з наслідком програми ЕКЗ став оче-



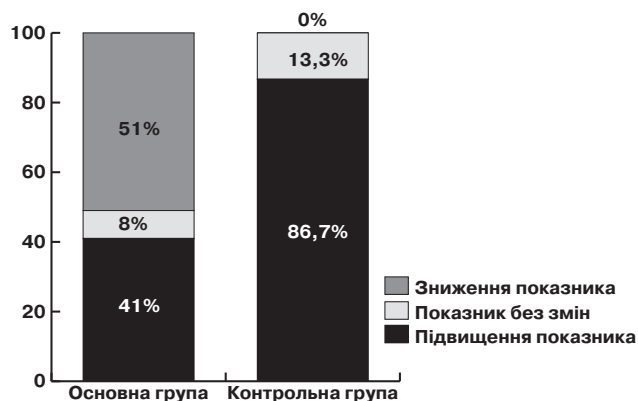
Мал. 9. Співвідношення підвищення та зниження ПЧ у жінок основної та контрольної груп



Мал. 10. Співвідношення підвищення та зниження Т4 у жінок основної та контрольної груп



Мал. 11. Співвідношення підвищення та зниження ПТІ у жінок основної та контрольної груп



Мал. 12. Співвідношення підвищення та зниження МНС у жінок основної та контрольної груп

видним, виникла потреба у показнику, який міг би характеризувати кожну окремо взятую пацієнтку з погляду позитивного чи негативного прогнозу і служив би критерієм оцінки ступеня ризику невдалої спроби застосування ДРТ, зумовленої дисбалансом в системі гемостазу. Тому наступним кроком стало оцінювання значення вектора зміни показників коагулограми від початку КОС до дня ТВП без урахування їхніх абсолютних значень. З цієї метою були обчислені і зіставлені частки жінок у кожній групі, у яких показники коагулограми зросли, знизилися чи залишилися сталими. Під час аналізу цих даних між основною та контрольною групами виявлено істотні відмінності.

В основній групі зафіксовано підвищення ПЧ в ході стимуляції у 41 (40%) жінки, зниження – у 51 (51%) і відсутність змін – у 8 (8%) жінок. У контрольній групі ПЧ збільшився у 26 (86,7%) жінок. Цей показник лишився незмінним у 4 (13,3%) пацієнток. Зниження ПЧ в контрольній групі не було зафіксовано (мал. 9).

ТЧ в основній групі підвищився у 33 (33%) пацієнток та знизився – у 67 (67%) пацієнток. У контрольній групі цей показник зріс у 25 (83,3%) та знизився у 5 (16,7%) пацієнток. Без змін ТЧ не зафіксовано у жодної жінки (мал. 10).

ПТІ в основній групі збільшився у 51 (51%) жінки, зменшився – у 41 (41%), а залишився без змін у 8 (8%) жінок. У контрольній групі підвищення ПТІ зафіксовано не було, а знизився цей показник у 26 (86,7%) жінок. На попередньому рівні ПТІ залишився у 4 (13,3%) жінок контрольної групи (мал. 11).

МНС зросло у 41 (41%), жінки основної групи, а знизилася – у 51 (51%). Незмінним МНС залишилися у 8 (8%)

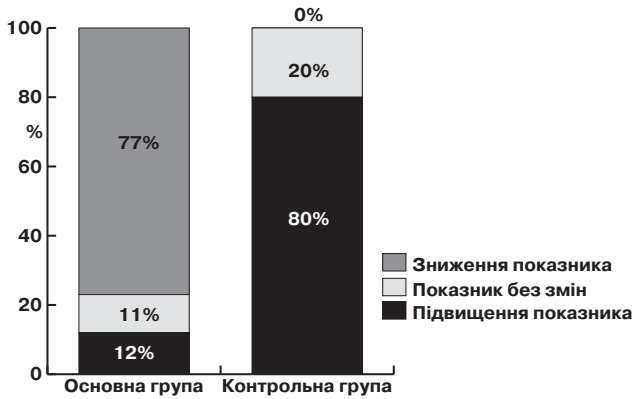
жінок основної групи. У контрольній групі цей показник зріс у 26 (86,7%) та залишився без змін у 4 (13,3%) пацієнток. Жінок, у яких МНС знизилася, в контрольній групі не було (мал. 12).

В основній групі підвищення АЧТЧ відзначено лише у 12 (12%) пацієнток. У 11 (11%) жінок цей показник залишився на попередньому рівні. Натомість зниження АЧТЧ спостерігалася у 77 (77%) пацієнток основної групи. У контрольній групі склалася протилежна ситуація – у жодної пацієнтки зниження АЧТЧ зафіксовано не було. У 24 (80%) пацієнток цей показник зріс та у 6 (20%) залишився без змін (мал. 13).

Концентрація фібриногену у жінок основної групи зросла у 58 (58%) та знизилася у 42 (42%) випадках. У контрольній групі зростання концентрації фібриногену спостерігалася у 25 (83,3%) жінок, а зниження – у 5 (16,7%). На попередньому рівні цей показник в жодної жінки не зафіксований (мал. 14).

Зниження та підвищення потромбінової активності за Квіком спостерігалася у однакової кількості жінок основної групи – по 45 (45%). Ще в 10 (10%) цей показник не змінився. У контрольній групі у більшості пацієнток (25 – 83,3%) цей показник знизився і лише у 5 (16,7%) – підвищився (мал. 15).

Отже, в основній групі достовірно частіше виявляли випадки таких важливих ознак гіперкоагуляції, як скорочення ПЧ, ТЧ та АЧТЧ, у порівнянні з контрольною групою, що свідчить про активацію як зовнішнього, так і внутрішнього механізму згортання крові, а також кінцевого етапу коагуляції в ході контрольованої оваріальної стиму-



Мал. 13. Співвідношення підвищення та зниження АЧТЧ у жінок основної та контрольної груп

ляції у пацієнок з невдалими спробами ЕКЗ. Підвищення цих показників навпаки – достовірно частіше фіксували в контрольній групі, і це, очевидно, є передумовою успішної імплантації.

Щодо розрахункових величин, то успішні програми характеризувалися підвищенням МНО та зниженням ПТІ. Різниця з основною групою була суттєвою. Зниження протромбінової активності за Квіком достовірно частіше фіксували в контрольній групі. Різниця між групами за динамікою концентрації фібриногену не була яскраво вираженою та статистичного значення не мала.

ВИСНОВКИ

Отже, динаміка показників системи гемостазу є вагомим прогностичним критерієм результату програми ДРТ. Відсутність ознак гіперкоагуляції можна вважати однією з необхідних умов настання вагітності. Динамічний моніторинг системи гемостазу протягом програми ДРТ дозволить вчасно вжити заходів щодо корекції стану системи гемостазу та певною мірою впливати на наслідки лікування.

Динамика показателей системы гемостаза как прогностический критерий исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий С.И. Жук, В.Н. Воробей-Виховская

В статье рассмотрены вопросы влияния системы гемостаза на результативность программ ВРТ.

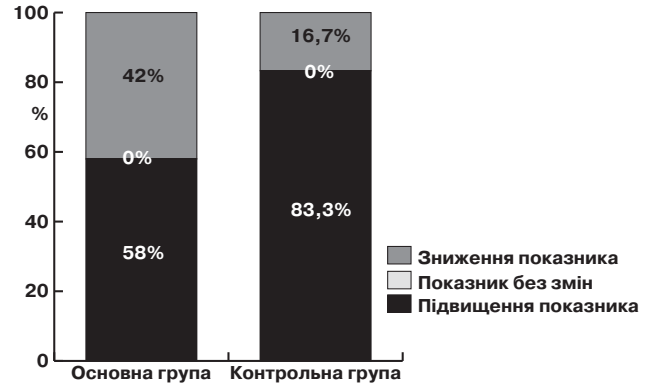
Цель исследования: установление взаимосвязей между состоянием системы гемостаза в динамике во время применения программ ВРТ и ее результатом.

Материалы и методы. Обследовано 130 женщин, проходивших лечение бесплодия с помощью ВРТ. Исследована динамика показателей системы гемостаза в течение программы ВРТ.

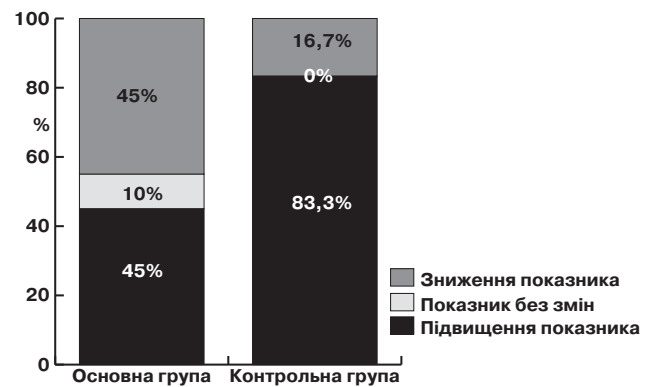
Результаты. Выявлена тенденция к гиперкоагуляции у женщин с неудачными попытками применения ВРТ. Установлены факторы риска неудачи применения ВРТ в результате гемостазиологических нарушений.

Заключение. Динамика показателей системы гемостаза является весомым прогностическим критерием результата применения программы ВРТ. Отсутствие признаков гиперкоагуляции можно считать одним из необходимых условий наступления беременности. Динамический мониторинг системы гемостаза в течение программы ВРТ позволит вовремя принять меры по коррекции состояния системы гемостаза и в определенной степени влиять на результаты лечения.

Ключевые слова: бесплодие, гемостаз, вспомогательные репродуктивные технологии.



Мал. 14. Співвідношення підвищення та зниження концентрації фібриногену у жінок основної та контрольної груп



Мал. 15. Співвідношення підвищення та зниження протромбінової активності за Квіком у жінок основної та контрольної груп

Dynamics of indicators of hemostatic system as prognostic criteria consequences of ART programs S. Zhuk, V. Vorobey-Vykhivska

The article deals with the influence of haemostatic system on the ART result.

The objective: of the study was to establish the relationships between the state of hemostasis in dynamics during the ART program and its results.

Patients and methods. The study involved 130 women who underwent infertility treatment through IVF. The dynamics of hemostasis indicators for ART programs is investigated.

Results: The trend to a hypercoagulable state in women with failed attempts of IVF is fixed. Risk factors ART failure due to hemostasis disorders is established.

Conclusions: The evolution of the hemostatic system is an important prognostic criteria on the outcome of ART programs. The lack of signs of a hypercoagulable state can be considered a prerequisite for pregnancy. Dynamic monitoring of hemostasis within ART programs will take timely measures on correction of the hemostatic system and to some extent influence the effects of treatment.

Key words: infertility, hemostasis, assisted reproductive technology.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-50, 460-54-45.

Воробей-Вывохская Вера Николаевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (095) 644-41-73

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камінський В.В. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя. Навчальний посібник /В.В. Камінський, О.М. Юзько, Ф.В. Дахно, Т.А. Юзько, О.В. Булаченко, А.Д. Віпюк. – К., 2011.
2. Мусієнко А.В. Сучасні репродуктивні технології: досягнення та перспективи розвитку в лікуванні безпліддя /Мусієнко А.В., Дахно Ф.В.//Здоров'я України. – 2007. – № 18/1. – С. 81–82.
3. Щедрина Р.Н. Роль эндокринных факторов в реализации вспомогательных репродуктивных технологий / Р.Н. Щедрина, К.А. Яворовская, Н.Д. Фанченко. – М.: «МЕДпресс-информ», 2012.
4. Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні технології при лікуванні безпліддя в Україні /О.М. Юзько, В.В. Камінський, О.Д. Онищук, Г.М. Альошина, Н.Я. Жилка, Н.Г. Руденко, Т.А. Юзько // Жіночий лікар. – 2008. – № 2. – С. 6.
5. Юзько О.М. Стан та перспективи розвитку допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя в Україні / Юзько О.М., Руденко Н.Г. – Електронний ресурс: <http://lv.bsmu.edu.ua/sanitarno-prosvitnicka-robotakafedr-universitetu/statti-vistupi-na-teleba> – 28.07.2012
6. Юзько О.М. Подолання безпліддя за допомогою репродуктивних технологій /О.М. Юзько, Т.А. Юзько //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 3 (20).
7. Bassem Refaat Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies William L Ledger *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13: 30. Published online 2015 April 12.
8. Maya N. Mascarenhas National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys Maya N. Mascarenhas, Seth R. Flaxman, Ties Boerma, Sheryl Vanderpoel, and Gretchen A. Stevens *PLoS Med.* 2012 Dec; 9(12): e1001356. Published online 2012 Dec 18
9. Rachel C. Snow Sexual and reproductive health: Progress and outstanding needs Rachel C. Snow, Laura Laski, Massy Mutumba *Glob Public Health.* 2015 February 7; 10(2): 149–173. Published online 2015 January 2. doi: 10.1016/j.jmwh.2014.12.001
10. Vikström J Mental health in women 20–23 years after IVF treatment: a Swedish cross-sectional study Vikström J, Josefsson A, Bladh M, Sydsjö G. *BMJ Open.* 2015 Oct 28;5(10).

Статья поступила в редакцию 14.06.2016