

Клинико-анамнестические факторы риска развития «бедного» овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Р.Э.Ванян, Н.В.Долгушина

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Резюме

Целью ретроспективного исследования «случай–контроль» было изучение клинико-анамнестических факторов риска и влияния разных способов стимуляции овуляции на развитие «бедного» овариального ответа и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий. На основании критериев Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE, 2011) 150 пациенток, проходящих лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения, были разделены на группу пациенток с «бедным» овариальным ответом (случай) и группу пациенток с нормальным овариальным ответом (контроль). Значимыми факторами риска развития «бедного» овариального ответа явились старший возраст пациенток и более ранний возраст наступления менопаузы у их матерей. Также на развитие «бедного» овариального ответа в программах экстракорпорального оплодотворения влияли: большее число прерываний беременности и стимуляций овуляции в анамнезе, более редкий и менее длительный прием гормональных контрацептивов. Протокол стимуляции овуляции не влиял на число полученных фолликулов и ооцитов у пациенток группы «бедного» овариального ответа и группы контроля. Беременность чаще наступала у пациенток, стимуляция овуляции которых проводилась с помощью короткого протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

Ключевые слова: «бедный» овариальный ответ, снижение овариального резерва, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

Risk factors of poor ovarian response in IVF practice

RE.Vanyan, NV.Dolgushina

Summary

Ovarian stimulation protocol and other potential risk factors of poor ovarian response (POR) were analyzed in retrospective case-control study. Due to ESHRE criteria (2011) 150 infertile women of IVF department were divided into the group of cases with POR and the control group with the normal ovarian response. The elder age of the women and the earlier age of menopause in their mothers seemed to be the significant risk factors of POR. Also POR was associated with the history of abortions, ovarian stimulation, and hormonal contraception. Ovarian stimulation protocol did not influence the number of follicles and oocytes in both case and control groups. The pregnancy rate was higher in patients with GnRH antagonists protocol.

Key words: poor ovarian response, low ovarian reserve, assisted reproductive technologies (ART), in vitro fertilization (IVF), protocol of GnRH_a, protocol of GnRH_{ant}.

Сведения об авторах

Ванян Роза Эдуардовна – аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.
E-mail: r_vanyan@orparina4.ru

Долгушина Наталья Витальевна – д-р мед. наук, рук. Службы научно-организационного обеспечения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.
E-mail: n_dolgushina@orparina4.ru

Актуальность

Целью стимуляции функции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является получение большого количества фолликулов, достаточного и адекватного числа высококачественных ооцитов для возможности компенсации ошибок эмбриологического этапа, выбора лучших эмбрионов и их переноса. У пациенток с «бедным» овариальным ответом (БОО) получают мало ооцитов, мало эмбрионов, что снижает вероятность наступления беременности и эффективность программ ВРТ [1]. Распространенность БОО на стимуляцию суперовуляции весьма высока и колеблется, по сведениям литературы, от 9 до 24% [2]. По данным Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) БОО – это созревание менее 3 фолликулов при стимуляции овуляции дозами гонадотропинов более 300 МЕ/сут (2011 г.) [3].

Этиология БОО неизвестна, однако существуют факторы риска его развития. К обсуждаемым в научной литературе факторам риска относятся: оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе, эндометриоз, высокий индекс массы тела (ИМТ), воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), воздействие вредных факторов окружающей среды (в том числе курение) и разных ятрогенных факторов (химио-, радиотерапия при онкологических заболеваниях, хирургические вмешательства на яичниках) [4]. Также для врачей представляет интерес влияние разных протоколов стимуляции овуляции (включающих длительность стимуляции, дозы гонадотропинов, применение агонистов –

аг-ГнРГ и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона – ант-ГнРГ, замену триггеров овуляции) на эффективность стимуляции. БОО может быть также обусловлен аутоиммунными, системными заболеваниями и генетическими факторами, например в случае развития преждевременной недостаточности яичников [5, 6]. БОО почти всегда наблюдается у женщин позднего репродуктивного возраста (старше 40 лет) и при наличии сниженного овариального резерва. Изучается развитие БОО при разных эндокринных нарушениях с повреждением связей в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, нарушением рецептивности к гонадотропину и повышенным апоптозом в гранулезных клетках. Развитие аутоиммунного поражения яичников также является возможным этиологическим фактором развития БОО [7, 8].

Согласно данным литературы частота отмены циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) составляет 15%, из них в 1/2 случаев – по причине БОО [9]. Отмена циклов ЭКО является социально значимой и экономически важной проблемой, приводящей к неудовлетворению медицинской помощью как пациенток, так и врачей. Предикция БОО на этапе планирования беременности с выявлением групп риска способствует правильному и своевременному оказанию помощи пациенткам с бесплодием.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение клинико-анамнестических факторов риска и влияния разных способов стимуляции овуляции на развитие БОО и исходы программ ВРТ.

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики участниц исследования

Показатели	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=85)	t-тест/p-уровень
Длина цикла, дней	27,4±2,7	28,9±3,3	0,0030
Длительность менструации, дней	4,3±1,2	5,1±1,1	0,0002
Продолжительность бесплодия, годы	7,06±3,8	5,4±3,6	0,0078
ФСГ, ЕД/мл	8,6±3,4	6,7±2,2	<0,0001
АМГ, ЕД/мл	0,64±0,52	2,29±1,9	<0,0001

Примечание. Данные представлены как средние ± стандартное отклонение.

Таблица 2. Клинико-анамнестические факторы риска развития БОО у участниц исследования

Факторы риска	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=85)	p-уровень
Возраст пациенток, лет*	34,7±3,9	31,9±3,9	<0,0001**
Возраст менопаузы у матери, лет*	48,2±2,1	49,7±2,2	<0,0001**
ИМТ*	23,7±4,4	23,4±4,2	0,7064**
Прием КОК в анамнезе, n (%)	8 (12,3)	22 (25,9)	0,0394***
Длительность приема КОК, годы*	2,8±1,2	3,9±1,2	0,0458**
Эндометриоз/аденомиоз, %	9 (13,8)	5 (5,9)	0,0966***
Перенесенные ВЗОМТ, %	45 (69,2)	58 (68,2)	0,8963***
Операции на гениталиях в анамнезе, %	36 (55,4)	46 (54,1)	0,8772***
ЭКО в анамнезе, %	44 (67,6)	36 (42,3)	0,0020***
Число попыток ЭКО в анамнезе*	2,2±1,1	1,7±1,04	0,0131**
Число беременностей в анамнезе	82	73	0,2114***
Число родов в анамнезе, n (%)	18 (21,9)	18 (24,6)	0,8019***
Искусственные аборты в анамнезе, n (%)	27 (32,9)	14 (19,1)	0,0704***
Число искусственных абортов на 1 пациентку*	0,4±0,8	0,2±0,5	0,0301**
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе, n (%)	27 (32,9)	18 (24,6)	0,0596***
Число самопроизвольных выкидышей на 1 пациентку*	0,4±0,6	0,2±0,5	0,0387**
Краснуха в анамнезе, %	19 (29,2)	17 (20)	0,1896***
Паротит в анамнезе, %	4 (6,1)	7 (8,2)	0,6279***
Аутоиммунные и ревматические заболевания, %	6 (9,2)	7 (8,2)	0,6842***

*Данные представлены как средние ± стандартное отклонение; **t-тест; ***χ²-тест.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование «случай–контроль» были включены пациентки, планирующие лечение бесплодия методом ЭКО. Согласно критериям ESHRE (2011 г.) была сформирована группа из 65 пациенток с БОО и группа контроля из 85 пациенток с нормальным овариальным ответом [3]. Критериями включения в исследование были нормальный кариотип у супругов, отсутствие выраженной экстрагенитальной патологии, пороков развития гениталий, а также противопоказаний к проведению ВРТ. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

БОО был диагностирован в случае созревания менее 3 фолликулов при стимуляции овуляции большими дозами гонадотропина не менее чем в двух предыдущих попытках ЭКО, или наличия сниженного овариального резерва (количество антральных фолликулов менее 5–7, уровень антимюллерова гормона – АМГ<0,5 нг/мл) и хотя бы одного БОО в анамнезе, или наличия очевидных факторов риска развития БОО (например, возраст старше 40 лет) и хотя бы одного БОО в анамнезе [3].

Перед включением в протокол ЭКО пациентки были обследованы согласно приказу Минздрава России от 30.08.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [10]. Дополнительно проводилось анкетирование пациенток с оценкой возможных факторов риска развития БОО, в том числе влияния короткого (с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона – рФСГ и ант-ГнРГ) и длинного протоколов (с применением рФСГ и аг-ГнРГ) на число полученных фолликулов и ооцитов и исходы программ ВРТ. Триггер овуляции (человеческий хорионический гонадотропин) вводился при наличии в яичниках фолликулов диаметром 17 мм и более. Трансвагинальная пункция яич-

ников осуществлялась через 36 ч после введения триггера. Поддержка лютеиновой фазы индуцированного цикла у всех пациенток проводилась по стандартному протоколу с назначением натурального микронизированного прогестерона интравагинально в дозе 600 мг в день после трансвагинальной пункции.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Объем выборки был рассчитан в соответствии с числом изучаемых факторов риска, которое составило 15. Первичной конечной точкой явились скорректированное отношение шансов (ОШ) развития БОО под влиянием разных факторов риска. Вторичными конечными точками стали среднее число полученных фолликулов и ооцитов и ОШ наступления беременности в зависимости от способа стимуляции овуляции. Диагноз беременности основывался на повышении уровня β-хорионического гонадотропина человека и визуализации плодного яйца при ультразвуковом исследовании через 3 нед после переноса эмбрионов.

Статистический анализ проводился с применением χ²-теста для сравнения частотных показателей в 2 группах, t-теста для сравнения непрерывных величин в 2 группах, теста Крускала–Уоллиса для сравнения непрерывных величин в нескольких группах, а также многофакторного регрессионного анализа (логистической регрессии) для расчета скорректированного ОШ развития БОО. Различия между были статистически значимыми при уровне достоверности p<0,05.

Исследование одобрено комиссией по этике ФГБУ «НЦА-ГиП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России.

Результаты

Все женщины были проанкетированы. При сборе анамнеза учитывались следующие факторы: возраст пациентки; возраст менопаузы у ее матери; указание на операции или

травмы внутренних половых органов в анамнезе; перенесенные воспалительные и инфекционные заболевания половых органов; наличие эндометриоза/спаечной болезни; число попыток ЭКО в анамнезе; акушерский анамнез (число беременностей, родов и аборт); прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК); наличие аутоиммунной патологии и ревматических заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, ревматизм, системная красная волчанка, ревматоидный артрит); перенесенные детские инфекции (паротит, корь, краснуха); ожирение.

Особенностями менструального цикла у женщин основной группы был более короткий менструальный цикл и более короткая продолжительность менструальных кровотечений. Продолжительность бесплодия была более длительной у женщин с БОО и составила $7,06 \pm 3,8$ года по сравнению с $5,4 \pm 3,7$ года у женщин с нормальным ответом ($p=0,0078$). Основные лабораторные показатели не отличались значимо в группах сравнения, за исключением более высокого уровня ФСГ и значительно более низкого уровня АМГ в группе БОО (табл. 1). У пациенток с БОО в основном был выявлен сниженный фолликулярный резерв. Нормальный овариальный резерв был лишь у 18,5% женщин с БОО.

При оценке клинико-анамнестических факторов риска выявлено, что возраст пациенток был значимо больше в группе БОО и составил $34,7 \pm 3,9$ года по сравнению с $31,9 \pm 3,9$ года в группе сравнения ($p < 0,0001$). У пациенток с БОО в анамнезе было больше самопроизвольных выкидышей и искусственных прерываний беременности, у них чаще отмечался аденомиоз и было больше стимуляций овуляции. Интересным был факт более редкого и менее длительного приема КОК в этой группе женщин. Было выявлено, что у матерей пациенток менопауза наступила значимо раньше, чем у матерей женщин контрольной группы. Заболеваемость детскими инфекционными заболеваниями и соматическая заболеваемость, включающая аутоиммунные заболевания, не отличалась в группах сравнения. Частота операций на органах малого таза (тубэктомии, лапароскопии, миомэктомии) и яичниках (резекция кист, диатермокоагуляция яичников), воспалительных и инфекционных заболеваний гениталий в анамнезе (эндометрит, сальпингоофорит, хламидиоз, гонорея, трихомоноз, хронический цервицит/вульвовагинит) также была сопоставимой у пациенток с «бедным» и нормальным ответом яичников (табл. 2).

Мы провели многофакторный анализ оценки шансов развития БОО с учетом клинико-анамнестических факторов риска. При этом значимыми факторами риска явились лишь возраст пациенток и возраст менопаузы у матерей пациенток. Остальные факторы риска явились конфаундерами в созданной модели (площадь под кривой – $AUC=75\%$). Указанные переменные были представлены в виде бинарных данных с определением порогов отсечки, при которых созданная модель была максимально достоверной. Скорректированное ОШ БОО при возрасте пациентки более 34 лет и возрасте менопаузы у матери менее 48 лет составил 6,2 (95% доверительный интервал – ДИ=2,4; 15,7); рис. 1.

Нами также было оценено влияние длинного и короткого протоколов стимуляции овуляции на число полученных фолликулов и ооцитов в программах ВРТ. Распространенность назначения длинного протокола с аг-ГнРГ в программах ВРТ составила 13,3%: 10 из 65 пациенток с БОО и 10 из 85 пациенток с нормальным овариальным ответом. Число полученных фолликулов и ооцитов было несколько выше у пациенток с БОО при назначении аг-ГнРГ по сравнению с ант-ГнРГ, составив $2,0 \pm 0,1$ и $1,9 \pm 0,3$ фолликула и $2,0 \pm 0,1$ и $1,6 \pm 0,6$ ооцита соответственно, что, тем не менее, не было статистически значимо ($p > 0,05$). У пациенток группы контроля, наоборот, при назначении аг-ГнРГ по сравнению с ант-ГнРГ было получено несколько меньшее число фолликулов и ооцитов, составив $6,9 \pm 2,9$ и $8,2 \pm 3,5$ фолликула, $5,2 \pm 2,9$ и $6,3 \pm 2,4$ ооцита соответственно ($p > 0,05$); рис. 2.

Всего было получено 86 зрелых ооцитов в группе с БОО и 434 ооцита в группе контроля ($p < 0,0001$). Все ооциты были оплодотворены, и из них было получено 450 эмбрио-

Жизнь без паузы



Реклама



ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ:

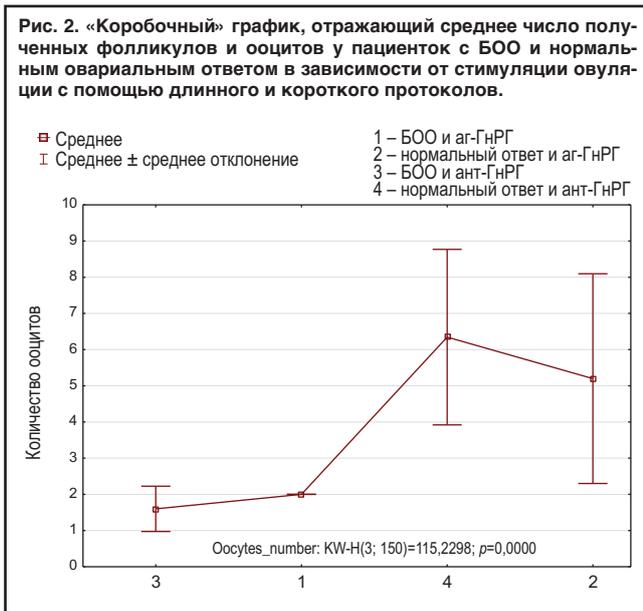
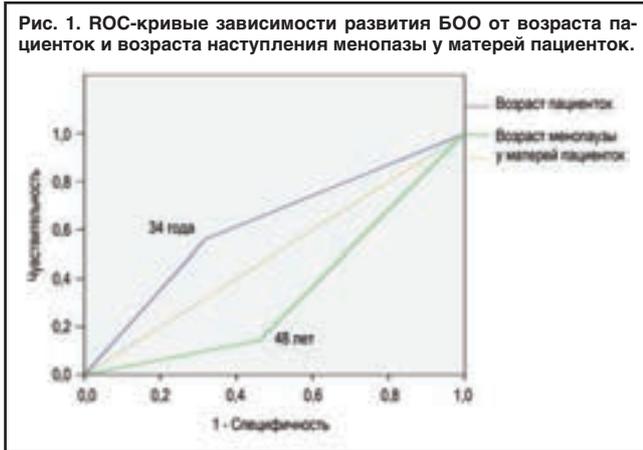
- сухости
- жжения
- недержания

связанных с дефицитом женских половых гормонов

За дополнительной информацией следует обращаться:

ОАО «АКРИХИН» • Тел.: +7 (495) 721-36-97 • www.akrikhin.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



нов: 81 эмбрион в группе БОО (в среднем $1,2 \pm 0,8$ эмбриона на 1 пару) и 369 эмбрионов в группе с нормальным ответом яичников (в среднем $4,3 \pm 2,6$ эмбриона на 1 пару; $p < 0,0001$). В каждом цикле проводился перенос двух эмбрионов сходного качества. Исходом ЭКО было 43 беременности: 12 – в группе БОО (18,5%), 31 – в группе с нормальным ответом яичников (36,5%; $p = 0,0156$). ОШ наступления беременности составило 2,53, 95% ДИ – 1,17; 5,49. Беременность в большей степени наступала у пациенток, стимуляция овуляции которых проводилась с помощью короткого протокола с ант-ГнРГ. ОШ наступления беременности при стимуляции овуляции с применением ант-ГнРГ по сравнению с аг-ГнРГ в группе с БОО составило 2,25 (95% ДИ 0,25; 100,01), в группе с нормальным ответом яичников – 8,18 (95% ДИ 0,58; 132,29).

Обсуждение

Овариальный ответ определяется реакцией яичников на проводимую стимуляцию и может сильно отличаться среди отдельных женщин и у одной и той же женщины в разных циклах стимуляции. При этом неотъемлемой частью успешной программы ЭКО является проведение эффективной контролируемой индукции овуляции с получением достаточного количества ооцитов.

У большинства пациенток с БОО выявляются сниженный яичниковый резерв, повышенный уровень ФСГ и более низкий уровень АМГ (см. табл. 1). Данные показатели вместе с низким уровнем ингибина В являются главными клинико-лабораторными маркерами для прогнозирования БОО в предстоящем протоколе ЭКО [11, 12]. Для более ранней предикции снижения овариального резерва и развития

БОО в программах ВРТ проводятся многочисленные исследования, направленные на поиск этиологических факторов и разных факторов риска развития данного состояния. Несмотря на многочисленность подобных работ, их данные весьма противоречивы [13–15]. Мы также провели анализ, направленный на поиск значимых факторов риска в когорте пациенток, обратившихся по поводу лечения бесплодия в отделение вспомогательных методов лечения бесплодия ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России.

При проведении многофакторного анализа в исследовании «случай–контроль» с учетом 15 возможных факторов риска значимыми факторами развития БОО явились старший репродуктивный возраст пациенток и более ранний возраст наступления менопаузы у их матерей (см. табл. 2). Средний возраст пациенток с БОО был на 3 года больше, а средний возраст наступления менопаузы у их матерей – на 1,5 года меньше. Пороговый показатель, предсказывающий наибольшую разницу между развитием и отсутствием БОО в протоколе ЭКО, составил 34 года для возраста женщины и 48 лет для возраста наступления менопаузы у ее матери. Наши данные совпадали с данными, полученными N.Padhy и соавт. (2010 г.), которые ретроспективно исследовали разные демографические и клинические аспекты у 104 пациенток с БОО [14]. Аналогично нашему исследованию изучались такие факторы риска, как возраст, ИМТ, вид и продолжительность бесплодия, влияние внешних факторов, наличие операций на органах малого таза в анамнезе, предыдущие попытки ЭКО, базальный уровень ФСГ, средний возраст наступления менопаузы у матерей пациенток. При этом исследователи доказали, что возраст и наследственность были основными предикторами БОО. Так, возраст старше 35 лет наблюдался у 60% женщин с БОО и 36,4% женщин контрольной группы. Средний возраст наступления менопаузы у матерей был на 4 года меньше в группе женщин с БОО. Возраст женщины является физиологической причиной истощения фолликулярного аппарата яичников, поэтому пациентки старшего репродуктивного возраста с повышением базального уровня ФСГ «бедно» отвечают на стимуляцию. Но возраст женщины не может быть использован в качестве единственного и главного прогностического критерия развития БОО, так как не всегда является его точным предиктором [16]. БОО может наблюдаться у молодых пациенток и отсутствовать у пациенток позднего репродуктивного возраста с сохранным овариальным резервом [17]. Снижение овариального резерва в раннем возрасте может являться доклинической стадией преждевременной недостаточности яичников, которая может быть наследственно обусловлена у каждой 3–4-й пациентки [18]. Учитывая большую значимость генетических факторов в генезе преждевременного истощения фолликулярного пула, наследственный фактор наравне с возрастом пациентки имеет большое значение как предиктор БОО [19].

Помимо возраста женщины и наследственности в качестве других факторов риска, влияющих на развитие БОО, было выявлено, что у пациенток с большим числом самопроизвольных выкидышей, искусственных прерываний беременности и стимуляций овуляции в анамнезе чаще развивается БОО. Тем не менее данные факторы показали значимость лишь при проведении однофакторного анализа, но не в созданной модели. Мы не нашли данных литературы, указывающих на роль числа прерываний беременности в развитии БОО. Но можно предположить, что частая травматизация полости матки при повторных потерях беременности может влиять на снижение фолликулярного пула и развитие БОО опосредованно через развитие ВЗОМТ. Однако число ВЗОМТ было равноценно в группах сравнения в нашем исследовании (см. табл. 2).

В рамках обсуждения вопроса о влиянии стимуляции яичников на состояние овариального резерва представляет интерес работа A. La Marca et al. (2004), в которой был исследован уровень эстрадиола и АМГ в течение спонтанного менструального цикла и при индукции овуляции препаратом ФСГ [20]. Считается, что овариальная стимуляция гонадотропином не затрагивает примордиального пула фолли-

кулов и не снижает овариальный резерв, так как при экзогенном введении гонадотропина эксплуатируется лишь гонадотропинзависимая фаза фолликулогенеза. Отсутствие значения предыдущих стимуляций показано и в других работах зарубежных авторов [14].

Интересными были полученные данные о защитной роли гормональных контрацептивов для сохранения овариального резерва. Было выявлено, что у пациенток с более редким и менее длительным приемом КОК чаще развивался БОО, что, тем не менее, было статистически значимым лишь при проведении однофакторного анализа. Эти данные противоречат изученным патогенетическим механизмам старения яичников. В 2011 г. рабочая группа экспертов из 5 ведущих стран мира (STRAW), изучавшая этапы старения репродуктивной системы, определила современные биомаркеры, отражающие стадийность формирования преждевременной недостаточности яичников [21]. Было выявлено, что длительное применение КОК подавляет гипоталамо-гипофизарную систему и приводит к уменьшению объема яичников за счет снижения в нем количества антральных фолликулов диаметром более 6 мм. При этом не имеется никакого влияния на уровень сывороточного АМГ и пула малых антральных фолликулов [22].

Протокол стимуляции овуляции, по нашим данным, значимо не влиял на число полученных фолликулов и ооцитов у пациенток обеих групп. Но число полученных фолликулов и ооцитов было несколько выше у пациенток с БОО при назначении аг-ГнРГ по сравнению с женщинами группы контроля, у которых протокол с ант-ГнРГ имел преимущества. До сих пор нет четкого единого мнения об идеальной стимуляции овуляции для пациенток с БОО. На сегодняшний день считается, что короткий протокол с ант-ГнРГ сокращает продолжительность стимуляции, при этом используются меньшие дозы гонадотропина. Количество полученных ооцитов и процент отмены циклов ЭКО сопоставимы с таковыми при длинном протоколе [23]. Аг-ГнРГ предотвращают преждевременную овуляцию и лютеинизацию фолликулов, но их использование также связано с необходимостью введения более высоких доз гонадотропина [4]. По мнению ряда ученых, аг-ГнРГ при БОО эффективнее, чем антагонисты, так как число ооцитов, полученных при стимуляции, несколько выше при использовании длинного протокола [24]. У пациенток со сниженными показателями овариального резерва, при стимуляции которых ожидается БОО, короткий протокол с ант-ГнРГ не снижает эффективность программ ЭКО, при этом не увеличивает затраты на стимуляцию [17]. Проведенный в 2006 г. метаанализ по изучению влияния разных протоколов у пациенток с БОО показал, что требуются дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования для решения этого вопроса [25]. По результатам нашего исследования беременность чаще наступала у пациенток, стимуляция овуляции которых проводилась с помощью короткого протокола с аг-ГнРГ, что может объясняться малым количеством длинных протоколов, использованных в исследовании.

Изучение факторов и формирование групп риска развития БОО при стимуляции овуляции является актуальной задачей, направленной на своевременное и адекватное лечение бесплодия в программах ВРТ.

Литература

1. Ulug U, Ben-Sblomo I, Turan E. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 439–43.
2. Badauy A, Wageab A, M. El Gharib, Ezz Eldin Osman. Prediction and Diagnosis of Poor Ovarian Response: The Dilemma. *J Reprod Infertil* 2011; 12 (4): 241–8.
3. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC et al. On behalf of the ESHRE working group ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26 (7): 1616–24.

4. Kamble L, Gudi A, Shab A, Homburg R. Poor responders to controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization (IVF). *Hum Fertil (Camb)* 2011; 14 (4): 230–45.
5. Baird DT, Benagiano G, Cohen J et al. Physiopathological determinants of human infertility. *Hum Reprod Update* 2002; 8 (5): 435–47.
6. Boudjenab R, Molina-Gomes D, Torre A, Bergere M et al. Genetic polymorphisms influence the ovarian response to rFSH stimulation in patients undergoing in vitro fertilization programs with ICSI. *PLoS One* 2012; 7 (6): e38700.
7. Feyles V, Gianetto-Berruti A. Poor responders in assisted reproduction cycles. *Minerva Ginecol* 2005; 57: 1–14.
8. Vollenhoven B, Osianlis T, Catt J. Is there an ideal stimulation regimen for IVF for poor responders and does it change with age? *JARG* 2008; 25: 523–9.
9. Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2007; 87 (6): 1253–66.
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.08.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
11. Johnson NP, Bagrie EM, Coomarasamy A et al. Ovarian reserve tests for predicting fertility outcomes for assisted reproductive technology: the International Systematic Collaboration of Ovarian Reserve Evaluation protocol for a systematic review of ovarian reserve test accuracy. *BJOG* 2006; 113 (12): 1472–80.
12. Cook CL, Siow Y, Taylor S et al. Serum Mullerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2002; 73 (4): 859–61.
13. Fauser BC, Diedrich K, Devroey P. Evar Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2007. Predictors of ovarian response: Progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 1–14.
14. Padhy N, Gupta S, Mabla A et al. Demographic characteristics and clinical profile of poor responders in IVF/ICSI: a comparative study. *J Hum Reprod Sci* 2010; 3 (2): 91–4.
15. Klonoff-Cohen H. Female and male lifestyle habits and IVF: What is known and unknown. *Human Reproduction Update Advance Access published on February 11, 2005. Hum Reprod Update* 2005; 11: 179–203.
16. Hendriks DJ, te Velde ER, Looman CW et al. Expected poor ovarian response in predicting cumulative pregnancy rates: A powerful tool. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 727–36.
17. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW et al. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotropins in IVF treatment: A randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20: 611–5.
18. Жахур НА. Дифференцированная тактика лечения больных с преждевременной недостаточностью яичников. *АГ-инфо*. 2012; 1: 38–42.
19. Layman LC. Editorial: BMP15—the first true ovarian determinant gene on the X-chromosome? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1673–6.
20. La Marca A, Malmusi S, Guilini S et al. Anti-Mullerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum Reprod* 2004; 19 (12): 2738–41.
21. Siobán D, Harlow, Pangaja Paramsothy. Menstruation and the Menopausal Transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38 (3): 595–607.
22. Deb S, Campbell BK, Pincott-Allen C et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Mullerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39 (5): 574–80.
23. Marci R, Caserta D, Dolo V et al. GnRH antagonist in IVF poor-responder patients: Results of a randomized trial. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 189–93.
24. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R et al. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor-responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2014; 101 (1): 147–53.
25. Franco JG Jr, Baruffi RL, Mauri AL et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006; 13 (5): 618–27.

*