

Прегавидарная подготовка пациенток с оперированными яичниками в программах вспомогательных репродуктивных технологий

К.Г.Серебренникова^{1,2}, Е.С.Ванке^{1,2}, Е.П.Кузнецова^{3,4}, Т.В.Иванова², Ю.В.Милославский²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБУЗ Центральная клиническая больница РАН. 117593, Россия, Москва, Литовский б-р., д. 1а;

³ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России. 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281;

⁴БУЗ Якшур-Бодьинская районная больница Минздрава Удмуртской республики. 427100, Россия, с. Якшур-Бодья, ул. Володарского, д. 9

Прегавидарная подготовка (ПП) является актуальной проблемой в репродуктологии и представляет собой комплекс мероприятий, направленных на благоприятный исход беременности и родов. Проведенная ПП позволяет увеличить процент наступления беременности и снизить риск ее осложнений. Большое значение ПП имеет для пациенток, перенесших оперативные вмешательства на яичниках, так как является основным механизмом, позволяющим улучшить показатели наступления беременности и родов в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: прегавидарная подготовка, беременность, 17β-эстрадиол, прогестерон, нормобиоценоз влагалища.

[✉]Klaraserebrennikova@mail.ru

Для цитирования: Серебренникова К.Г., Ванке Е.С., Кузнецова Е.П. Прегавидарная подготовка пациенток с оперированными яичниками в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2015; 17 (5): 52–56.

Pregravid training in patients with the operated ovaries in assisted reproductive technologies program

K.G.Serebrennikova^{1,2}, E.S.Vanke^{1,2}, E.P.Kuznetcova^{3,4}, T.V.Ivanova², Yu.V.Miloslavskiy²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia d. 8, str. 1;

²Central Clinical Hospital of RAS. 117593, Russian Federation, Moscow, Litovskii b-r., d. 1a;

³Izhevsk State Medical Academy. 426034, Russian Federation, Izhevsk, ul. Kommunarov, d. 281;

⁴Yakshur-Bodya District Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic. 427100, Russian Federation, Yakshur-Bodya, ul. Volodarskogo, d. 9

Pregravid training (PT) is an urgent problem in reproductology and is a complex of measures aimed at the favorable outcome of pregnancy and childbirth. Carrying out the PT allows to increase the percentage of pregnancy and reduce the risk of complications. PT is of great importance in patients who underwent surgery on the ovaries, because it is the primary mechanism that can improve the performance of pregnancy and childbirth in ART programs.

Key words: pregravid preparation, pregnancy, 17β-estradiol, progesterone, normobiocenosis of the vagina.

[✉]Klaraserebrennikova@mail.ru

For citation: Serebrennikova K.G., Vanke E.S., Kuznetcova E.P. et al. Pregravid training in patients with the operated ovaries in assisted reproductive technologies program. Gynecology. 2015; 17 (5): 52–56.

Репродуктивные потери при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) занимают одно из ведущих мест в репродуктологии.

Прегавидарная подготовка (ПП) представляет собой комплекс мероприятий, направленных на оценку и улучшение репродуктивного здоровья, благоприятный исход беременности для матери и ребенка.

Особого внимания заслуживают пациентки, перенесшие оперативные вмешательства на яичниках. В настоящее время с учетом увеличения возраста рождения первого ребенка процент таких женщин увеличивается.

Доброкачественные образования яичников и кисты яичников являются частой патологией у женщин репродуктивного возраста и занимают 2-е место среди новообразований женских половых органов.

По данным разных авторов, частота доброкачественных новообразований яичников возрастает и за последние 10 лет увеличилась с 6–11 до 19–25% среди всех доброкачественных новообразований [1, 2].

Учитывая высокую частоту встречаемости, разнообразие клинических проявлений, которые сопутствуют данной патологии, а также некоторые трудности в диагностике, значительное число женщин подвергаются хирургическим вмешательствам.

Оперативные вмешательства на яичниках – фактор риска снижения овариального резерва. Эффективность результатов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) у женщин с оперативными вмешательствами на яичниках зависит не только от овариального резерва яичника, но и генетической полноценности полученных эмбрионов и функционального состояния эндометрия, необходимого для имплантации и вынашивания беременности. У пациенток с оперативными вмешательствами на яичниках состояние эндометрия характеризуется разными изменениями как в гистологической структуре, так и в его рецептивности за счет нарушения экспрессии рецепторов стероидных гормонов, маркеров пролиферативной активности, нарушения формирования пиноподий.

Таким образом, ПП пациенток с оперированными яичниками является основным механизмом в подготовке к программам ВРТ и реабилитации как в медицинском, так и психологическом аспекте.

Основными обоснованными методами медикаментозной ПП становится применение препаратов, влияющих на физиологическое улучшение состояния репродуктивной системы и в дальнейшем на состояние плода и непосредственно препятствующих развитию как ранних, так и поздних осложнений во время оплодотворения, nidации и ге-

станции. При проведении ПП необходимо помнить о важности приема препаратов фолиевой кислоты, так как ее дефицит во время беременности связан с множеством осложнений, включая не только врожденные дефекты, пороки развития и дефекты нервной трубки, но и самопроизвольные выкидыши, а также преждевременные роды. По мнению ряда авторов, препараты фолиевой кислоты необходимо начинать использовать за 3 мес до предполагаемой беременности и продолжать прием в течение I триместра [3].

Следует отметить, что применение препаратов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) представляет собой один из перспективных, но мало используемых резервов для ПП с целью регуляции воспалительных реакций, функции эндотелия, процессов коагуляции крови, агрегации тромбоцитов, снижения вазоспазма (в том числе спиральных артерий). Омега-3-ПНЖК оказывают влияние и на плазменное звено гемостаза (активируют процессы фибринолиза, снижают уровень фибриногена), обладают иммуномодулирующим действием. Омега-3-ПНЖК накапливаются в фосфолипидной оболочке клеточных мембран. Антиагрегантное действие сохраняется на протяжении нескольких недель после окончания курса терапии. Эффективное лечебное воздействие омега-3-ПНЖК может быть осуществлено только при условии поступления в организм достаточного количества (минимум 900–1200 мг/сут) в таких формах, как докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислота, и не менее 3 мес [4].

Отдельное место на сегодняшний день занимает коррекция дефицита витамина D. Витамин D₃ влияет на репродуктивные процессы за счет влияния на рецепторную активность в органах-мишенях [5]. У пациенток с достаточным уровнем витамина D₃ (30 нг/мл и более) оплодотворение яйцеклеток происходит чаще [4]. Восполнение дефицита витамина D₃ позволяет улучшить результаты ЭКО. Вероятнее всего, этот эффект обусловлен влиянием витамина D₃ на эндометрий [6, 7].

При проведении ПП необходимо помнить о таком важном аспекте, как восстановление и поддержание нормального микробиоценоза влагалища. Наиболее часто у женщин репродуктивного возраста встречается кандидозный вульвовагинит, который требует комплексной терапии в рамках ПП. На 2-м месте по распространенности находится бактериальный вагиноз, который встречается у 5–55% пациенток репродуктивного возраста. Бактериальный вагиноз ассоциирован с развитием ряда тяжелых осложнений в акушерско-гинекологической практике (воспалительные заболевания органов малого таза, ранние и поздние выкидыши, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, низкая масса плода, амнионит, хориоамнионит, послеродовый эндометрит). Существует большое количество методов коррекции микробиоценоза влагалища. Одной из эффективных среди них является терапия, включающая применение молочной кислоты [8].

При оценке репродуктивного потенциала пациенток с оперированными яичниками необходимо изучать овариальный резерв и размер яичников, так как это важный прогностический фактор наступления беременности. Нередко у пациенток с оперированными яичниками отмечается снижение овариального резерва и как следствие – развитие дефицита половых гормонов.

Толщина эндометрия коррелирует с продукцией эстрогенов яичниками и зависит от стероидогенеза [9]. Таким образом, изменения в эндометрии, связанные с репродуктивным циклом, могут быть признаком сниженного овариального резерва (с уменьшенной продукцией эстрадиола) и как следствие этого – причиной низкого процента имплантации и беременности.

Способность к циклическому обновлению всего клеточного состава – биологическое своеобразие ткани эндометрия, зрелость которого формируется в процессе менструального цикла (МЦ) под действием большого количества факторов. Одним из ведущих считаются циклические колебания половых гормонов. Важную роль играют синхронизация между рецепторами эндометрия и гормонотерапия, способствующая адекватному развитию эндометрия в фолликулярную и лютеиновую фазы МЦ.

Подготовка эндометрия

Один из ключевых этапов ПП – подготовка эндометрия. Определено, что оптимальная толщина эндометрия на момент переноса эмбриона в полость матки должна составлять 8–12 мм. Абсолютное большинство исследований показывает, что эндометрий толщиной менее 8 мм является прогностически неблагоприятным фактором в отношении наступления и исхода беременности в циклах ВРТ, в частности, ранней потери беременности и высокой частоты внематочной беременности [10–12].

Некоторые авторы считают необходимым проведение ПП эндометрия в течение 3 мес с помощью гормональной терапии, считая ее наиболее успешной.

В связи с этим большое значение имеют создание и разработка комплексного клинико-диагностического подхода в выборе алгоритма подготовки женщин с бесплодием после оперативных вмешательств на яичниках в программах ЭКО и ПЭ, что позволит значительно повысить репродуктивное здоровье населения и улучшить демографическую ситуацию в стране.

Материалы и методы

В клиническое исследование включены 130 пациенток в возрасте 25–40 лет, с установленным диагнозом «бесплодие»; оперативным лечением кист и доброкачественных образований яичников в анамнезе; проведением стимуляции супероолюции с применением агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Из них 110 пациенток имели в анамнезе оперативные вмешательства на яичниках и наблюдались в отделении гинекологии с применением ВРТ ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН» (Москва), а 20 пациенток – трубно-перитонеальный фактор бесплодия.

Пациентки (n=110) с оперативными вмешательствами на яичниках в анамнезе были разделены на две группы: 1-я – ретроспективная группа, состояла из 58 женщин, которым ПП не проводилась; 2-я – проспективная – из 52 пациенток, получавших ПП к программам ВРТ в течение 2–3 мес, и включавшую применение фолиевой кислоты или минерального комплекса Прегнатон, в состав которого входят витамины E, B₆, B₂, B₉, йод, селен, цинк, магний, L-аргинин, экстракт витекса священного (содержит иридоиды); мультивитаминных комплексов, содержащих витамин D₃ и омега-3-ПНЖК; нормализацию микробиоценоза влагалища (препараты Тержинан, Ломескин, Лактагель), а также гормональную терапию, – трансдермальный точно дозированный 17β-эстрадиол (Дивигель) в режиме дозирования 1–2 мг/сут с 1 по 28-й день в комбинации с прогестероном с 14 по 25-й день МЦ в течение нескольких месяцев.

Группу сравнения составили 20 пациенток с интактными яичниками и трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Женщины всех трех групп были сопоставимы по антропометрическим показателям.

В ходе исследования всем больным были проведены тщательное клинико-лабораторное обследование, оценка овариального резерва, ультразвуковое исследование органов малого таза в I и II фазу МЦ.

Пациенткам в проспективной группе проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндометрия. Забор материала проводили в ожидаемом «окне имплантации», на 7–10-й постовульторный день 28-дневного МЦ. С помощью гистероскопии с использованием аппаратуры «Karl Storz» (Германия) выполнялась Pipel-биопсия эндометрия либо, по показаниям, раздельное выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и полости матки. ИГХ-реакции проводили в ступенчатых парафиновых срезах пероксидазно-антипероксидазным методом с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи. Для визуализации реакций применяли универсальный пероксидазный набор LSAB + kit («Dako», США) [12]. Интенсивность ИГХ-реакций к α/β-рецепторам эстрогена и прогестерона в ядрах клеток эпителия желез и стромы оценивали по методу гистологического счета H-score. Степень выраженности экспрессии рецепторов оценивали следующим образом: 0–10 баллов – отсутствие экспрессии; 11–100 – слабая экспрессия; 101–200 – умеренная экспрессия; 201–300 – выраженная экспрессия. Ин-

Таблица 1. Оперативные вмешательства в исследуемых группах

Показатель	Группы				контрольная
	ретроспективная (n=58)		проспективная (n=52)		
	абс.	%	абс.	%	
Резекция яичников	37	63,8	30	57,7	0
Цистэктомия	21	36,2	27	51,9	0
Овариэктомия	1	1,7	4	7,7	0

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей овариального резерва в исследуемых группах до проведения протоколов ВРТ (M±m)

Показатель	Группы		
	ретроспективная	проспективная	контрольная
Уровень ФСГ, МЕ/л (5-й день МЦ)	8,2±0,71	6,49±0,24	4,5±0,55
Уровень ЛГ, МЕ/л (5-й день МЦ)	6,7±0,66	4,81±0,7	3,1±0,57
Уровень Е2, пмоль/л (5-й день МЦ)	75,70±0,87	84,3±36,31	246,6±55,92
Пролактин, МЕ/л (5-й день МЦ)	449±45,97	400,86±0,94	251,8±22,03
Прогестерон, нг/мл (21-й день МЦ)	14,6±4,41	23,6±5,72	37,4±7,56
Антимюллеровский гормон, нг/мл	1,2±0,15	1,69±0,19	2,4±0,94
Число антральных фолликулов правого яичника	7,7±0,75	7±0,65	10±1,08
Объем правого яичника, мм ³	5,7±0,2	4,2±0,37	7,3±0,5
Число антральных фолликулов левого яичника	6,3±0,97	6±0,71	7,9±1,02
Объем левого яичника, мм ³	5,3±0,4	5,8±0,9	7,4±0,6

тенсивность ИГХ-реакций к белку Ki-67 рассчитывали в процентах (количество окрашенных ядер на 100 клеток).

Женщинам с нарушением стероидной рецепции (RP и RE₂) и пролиферативной активности (исследование белка Ki-67) проводилась ПП, включающая менопаузальную гормональную терапию в течение нескольких месяцев до вступления в программу ВРТ с целью повышения эффективности лечения. Показанием для назначения гормонотерапии стало нарушение экоструктуры эндометрия как в I, так и II фазе МЦ ($p=0,001$) по данным ультразвукового исследования и стероидной рецепции (железы, строма) белка Ki-67.

Стимуляция суперовуляции проводилась с применением агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Были использованы препараты рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), препараты, содержащие препараты рекомбинантные ФСГ и лютеинизирующий гормон (ЛГ), а также человеческие менопаузальные гонадотропины, содержащие в равных долях ФСГ и ЛГ.

Контроль эффективности стимуляции суперовуляции осуществляли с помощью оценки качества полученных ооцитов и эмбрионов и при динамическом обследовании, и наблюдении. Оценку зрелости полученных ооцитов производили по состоянию комплексов ооцит-кумулюс. Оплодотворение проводилось методами ЭКО и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку. Конечный этап исследования – анализ частоты наступления беременности.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программного пакета статистической обработки данных – IBM SPSS Statistics 22. Полученные цифровые результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики. Результаты исследования представлены в виде частот и процента допустимых либо как M (среднее) $\pm m$ (стандартная ошибка среднего значения). Различия между сравниваемыми величинами признавали достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализируя анамнестические данные, было выявлено, что длительность бесплодия в ретроспективной группе составила в среднем 6,6±0,66 года, в проспективной – 5,6±0,74 года, а в контрольной – 4,1±0,77 года.

Обнаружено, что у большинства пациенток выявлены сочетанные факторы бесплодия. В ретроспективной и проспективной группах чаще было установлено первичное бесплодие, в 36 (62,1%) и 27 (51,9%) случаях соответственно. Эндокринное бесплодие наблюдалось у большинства женщин из ретроспективной – 46 (79,3%) и проспективной – в 46 (88,5%) групп.

Менструальная функция не была нарушена ни в одной из групп. Средний возраст менархе во всех трех группах был

сопоставим (различия недостоверны; $p=0,09$); в ретроспективной группе он составил 12,4±0,42 года; в проспективной – 13,1±0,2 года; в контрольной – 12,6±0,7 года. У всех респонденток МЦ установился сразу.

При тщательном анализе было выявлено, что у большинства пациенток в проспективной и ретроспективной группах менструации были скудными.

Достоверно чаще ($p < 0,0001$) вне зависимости от возраста были выполнены органосохраняющие оперативные вмешательства на яичниках – цистэктомия и резекция. Причем в проспективной группе чаще проводилась цистэктомия (табл. 1).

Результаты морфологического исследования удаленных тканей играли важную роль в планировании дальнейшего комплекса мероприятий, направленных на преодоление бесплодного брака.

Наиболее частой причиной оперативных вмешательств на яичниках были эндометриозные кисты: 17 (42,5%) – в ретроспективной и 22 (55%) – в проспективной группах. Фолликулярные кисты были причиной хирургического вмешательства в 20% случаев в обеих группах. Кисты желтого тела встречались у 22,5% пациенток в ретроспективной группе и 15% – в проспективной группе. В остальных единичных случаях наблюдались дермоидная киста, простая киста, серозная цистаденома, муцинозная цистаденома, фиброма яичника.

При оценке овариального резерва было установлено его снижение в группах пациенток с оперированными яичниками. При лабораторном обследовании обнаружены изменения в гормональном статусе у женщин, перенесших оперативные вмешательства на яичниках. Наблюдается повышение ФСГ и ЛГ, обусловленное снижением эстрадиола, а также пролактина. При оценке уровня прогестерона во II фазу МЦ выявлено, что у пациенток с оперированными яичниками чаще наблюдалась недостаточность лютеиновой фазы (табл. 2).

В результате проведенного ИГХ-исследования при бесплодии у пациенток с оперированными яичниками по поводу кист и доброкачественных образований яичников было обнаружено, что уровень эстрогеновых рецепторов α ($\text{ER}\alpha$) в железах в целом превышал нормальные показатели в 2,5 раза, а уровень этих рецепторов в строме был выше в 1,25 раза. Количество прогестероновых рецепторов (PR) в строме было ниже нормальных показателей, а экспрессия PR в железах практически не отличалась от нормальных. У пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия экспрессия PR в железах была несколько повышена и равнялась 152,6±11,8 балла. Экспрессия PR в строме достоверно уступала нормальным показателям (181,8±8,7 балла). А экспрессия $\text{ER}\alpha$ и в железах, и в строме достоверно превышала норму 155,6±11,3 и 125,6±9,8 балла соответственно.

Таблица 3. Оценка толщины эндометрия в разные периоды МЦ

Показатель	Группы		
	ретроспективная	проспективная	контрольная
М-эхо, 5–7-й день цикла	4,77±0,12	4,73±0,12	5,5±0,19
М-эхо в «окно имплантации» до проведения ПП	6,8±0,12	7,4±0,27	9,56±0,29
М-эхо в «окно имплантации» в протоколе ВРТ	7,8±0,12	10,4±0,27	11,56±0,29

Достоверной разницы в экспрессии ПР в строме и ЭРα в железах при первичном и вторичном бесплодии не обнаружено, но при вторичном бесплодии эти показатели были несколько выше, чем при первичном.

Учитывая полученные данные, женщинам в проспективной группе с нарушением рецетивности эндометрия после оперативного лечения кист и доброкачественных образований яичников перед программами ВРТ была проведена ПП.

Анализ проведенных циклов ВРТ показал, что в ретроспективной группе суммарная доза гонадотропинов на цикл стимуляции составила от 1750 до 5625 МЕ, в среднем – 2265,47±129,15 МЕ. Поскольку в группе были пациентки с оперированными как правым, так и левым яичниками, а также с двусторонними вмешательствами, количество фолликулов, полученных при трансвагинальной пункции, было приблизительно одинаковым (правый яичник – 3±0,64, левый яичник – 3,2±0,88 соответственно). Стимуляция овуляции проводилась в течение 12,3±0,22 дня.

При трансвагинальной пункции фолликулов и аспирации их содержимого было получено в 4,6±0,85 ооцита (количество ооцитов стадии 2pn составило 2,5±0,74). Из них зрелых – 2±0,48 (M2). Количество эмбрионов при переносе – 1±0,15. В данной группе беременность наступила в 15,7% протоколов.

При анализе данных в проспективной группе было выявлено, что суммарная доза гонадотропинов на цикл стимуляции составила от 1250 до 4525 МЕ, в среднем – 1858,6±160,4 МЕ. В данной группе получено почти равное количество фолликулов при стимуляции суперовуляции: правый яичник (4,6±0,59), левый яичник (4,3±0,63). Стимуляция овуляции проводилась в течение (12,9±0,18) дней.

При трансвагинальной пункции фолликулов и аспирации их содержимого было получено в среднем 6,3±0,86 ооцита (количество ооцитов стадии 2pn составило 4,2±0,51). Из них зрелые M2 – 5,77±0,45. Количество эмбрионов при переносе – 3,4±0,14. Беременность наступила в 30,4% протоколов.

В группе контроля было проведено 20 протоколов стимуляции суперовуляции у 20 женщин. Суммарная доза гонадотропинов на цикл стимуляции составила от 1000 до 3375 МЕ; в среднем – 1277,5±135,83 МЕ. В правом яичнике получено больше фолликулов – 8,3±0,99). Стимуляция проводилась в течение 12,7±0,24 дня.

Было получено в среднем 9,7±1,35 ооцита (количество ооцитов стадии 2pn составило 7,6±0,77). Из них зрелые M2 – 7±0,92). Количество эмбрионов при переносе – 2,5±0,5. Беременность наступила в 38% протоколов.

Также в проспективной группе толщина эндометрия после проведения курса ПП была 10,4±0,27 мм (табл. 3), что соответствует оптимальным значениям толщины эндометрия в «окно имплантации» согласно литературным источникам.

Данные результаты показывают, что операции по поводу кист и доброкачественных образований яичников влияют на овариальный резерв, что подтверждается сниженным количеством полученных фолликулов и ооцитов. Однако проведенная ПП, включающая гормональную терапию

эстрогенами и прогестагенами (точно дозированный 17β-эстрадиол + прогестаген) для подготовки эндометрия позволила увеличить процент наступления беременности в 2 раза в проспективной группе по сравнению с ретроспективной, процент наступления беременностей был близок к контрольной группе. Также обращает на себя внимание тот факт, что при проведении ПП в протоколе ВРТ (проспективная группа) были использованы более высокие дозы гонадотропинов, получено большее количество зрелых ооцитов и blastocyst по сравнению с ретроспективной группой, в которой не проводилась ПП.

Таким образом, комплексная ПП с применением минеральных и мультивитаминных комплексов; восстановлением нормобиоцитоza влагалища и гормональной терапии позволяют не только увеличить процент наступления беременности, но и снизить риск ее осложнений и тем самым повлиять на перинатальные и младенческие потери.

Литература/References

1. Серебренникова КГ, Латихин АА, Кузнецова Е.П. и др. Хронический эндометрит. Особенности подготовки к программам ВРТ. Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXI международной конференции Российской ассоциации репродукции человека. СПб., 2011; с. 65–7. / Serebrennikova K.G., Latshikhin A.A., Kuznetsova E.P. et al. Chronic endometritis. Features of preparation for ART programs. Reproductive technologies today and tomorrow. Materials of the XXI International Conference of the Russian Association of Human Reproduction. St. Petersburg, 2011; p. 65–7. [in Russian]
2. Чандра Д.Р. Использование озонотерапии в комплексном консервативном и эндоскопическом лечении бесплодия трубно-перитонеального генеза. Дис. ... канд. мед. наук. 2005. / Chandra D.R. Ispol'zovanie ozonoterapii v kompleksnom konservativnom i endokbirurgicheskome lechenii besplodiia trubno-peritonealnogo geneza. Dis. ... kand. med. nauk. 2005. [in Russian]
3. Кузнецова И.В. Гормональная контрацепция и преградившая подготовка: можно ли совместить? Проблемы репродукции. 2013; 1. / Kuznetsova I.V. Gormonal'naiia kontratsepsiia i pregravidamaiia podgotovka: možno li sovmestit'? Problemy reprodukcii. 2013; 1. [in Russian]
4. Калинин С.Ю. и др. Подготовка к беременности женщины с гипоплазией эндометрия. Гинекология. 2014; 16 (5). / Kalinchenko S.Yu. et al. Women with hypoplastic endometrium: getting ready for pregnancy. Gynecology. 2014; 16 (5). [in Russian]
5. Lercbbaum E et al. Vitamin D and female fertility. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2014; 26 (3): 145–50.
6. Ozkan S et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following IVF. Fertil Steril 2010; 94 (4): 1314–9.
7. Rudick B. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. Hum Reprod 2012; 27 (11): 3321–7.
8. Кира Е.Ф. Результаты открытого многоцентрового рандомизированного изучения эффективности и безопасности вагинального применения орнидазола и его сочетания с молочной кислотой и гликозеном в сравнении с пероральным применением метронидазола и его сочетанием с молочной кислотой и гликозеном при лечении бактериального вагиноза. Гинекология. 2015; 17(2). / Kira E.F. The use of lactic acid in combination with glycogen in the treatment of bacterial vaginosis. Gynecology. 2015; 17 (2). [in Russian]
9. Baerwald AR et al. Endometrial development in association with ovarian follicular waves during the menstrual cycle. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24 (4): 453–60.
10. Chang X et al. Effects of luteal estradiol pre-treatment on the outcome of IVF in poor ovarian responders. Gynecol Endocrinol 2013; 29 (3): 196–200.
11. Elassar et al. Luteal phase estradiol versus luteal phase estradiol and antagonist protocol for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization in poor responders. Fertil Steril 2011; 95 (1).
12. Kullusoy F et al. Luteal phase support with estrogen in addition to progesterone increases pregnancy rates in in vitro fertilization cycles with poor response to gonadotropins. Gynecol Endocrinol 2014; 30 (5): 363–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Серебренникова Клара Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, зав. гинекологическим отд-нием с применением ВРТ и дневным стационаром ФГБУЗ ЦКБ РАН. E-mail: Klaraserebrennikova@mail.ru
Ванке Екатерина Сергеевна – заочный аспирант каф. семейной медицины ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, врач гинекологического отд-ния с применением ВРТ и дневным стационаром ФГБУЗ ЦКБ РАН. E-mail: vanke_katy@mail.ru
Кузнецова Елена Петровна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии фак-та повышения квалификации и проф. переподготовки ГБОУ ВПО ИвГМА, рук. Центра ЭКО и репродукции БУЗ Якшур-Бодьянская районная больница. E-mail: doctorfamily@mail.ru
Иванова Татьяна Витальевна – врач-эмбриолог гинекологического отд-ния с применением ВРТ и дневным стационаром ФГБУЗ ЦКБ РАН
Милославский Юрий Викторович – врач гинекологического отд-ния с применением ВРТ и дневным стационаром ФГБУЗ ЦКБ РАН