

Особливості перебігу вагітності та перинатальні результати у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у програмах допоміжних репродуктивних технологій

Г.В. Стрелко

Медичний центр «Айвімед Родинне джерело», м. Київ

Мета дослідження: ретроспективний аналіз перебігу вагітності та перинатальних результатів у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) порівняно із вагітностями, які виникли спонтанно.

Матеріали та методи. Було обстежено 278 жінок з безплідністю зі зниженою відповіддю на стимуляцію (погані відповідачі) згідно з Болонськими критеріями 2011 р. з подальшим ретроспективним вивченням перебігу вагітності та перинатальних наслідків, таких, як передчасні пологи, низька маса тіла при народженні, гестаційний діабет, преєклампсія, у 50 пацієнток, вагітності у яких були досягнуті за допомогою розроблених програм контрольованої стимуляції яєчників з використанням власних ооцитів, та у 87 жінок, які завагітніли із використанням донорських ооцитів (ДО). Перебіг гестаційного періоду у жінок, які завагітніли після програм ДРТ, було порівняно із перебігом у 35 жінок зі спонтанними вагітностями ретроспективно за результатами медичної документації.

Результати. Перебіг I триместра індукованої вагітності з власними ооцитами та ДО супроводжувався більшим відсотком ускладнень порівняно зі спонтанною, зокрема щодо загрози переривання вагітності, раннього токсикозу, ранніх втрат вагітності. За більшістю показників індукована вагітність як із власними ооцитами, так і з донорськими яйцеклітинами у II та III триместрах перебігала більш благополучно порівняно зі спонтанною. Однак частота передчасних пологів у жінок з індукованою вагітністю як з власними ооцитами, так і з ДО була статистично вірогідно вищою, ніж у жінок зі спонтанною вагітністю.

Заключення. Жінки-погані відповідачі з індукованою вагітністю входять до групи високого ризику за частотою ускладнень у I триместрі гестації та випадків передчасних пологів з народженням дітей із низькою масою тіла.

Ключові слова: жінки-погані відповідачі, перебіг вагітності, перинатальні результати, допоміжні репродуктивні технології.

Низька відповідь яєчників (НВЯ) у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є важливою проблемою сучасної репродуктивної медицини через високу частоту і тенденцію зростання у міру збільшення частки «поганих відповідачів» серед жінок пізнього репродуктивного віку з безплідністю, що зумовлює зниження ефективності програм ДРТ [3,4,5]. У літературі цей патологічний стан відомий також під назвою «бідна» відповідь яєчників.

Серед жінок старшого репродуктивного віку, що проходять лікування за методами ДРТ, частка поганих відповідачів більше, ніж у молодих жінок [7, 12]. Отже, у клінічній практиці переважна більшість поганих відповідачів – це жінки старшого віку, що відповідно може впливати на перинатальні наслідки [4, 19]. Хоча у численних дослідженнях повідомля-

лося, що рівень народжуваності після застосування ДРТ у жінок цієї вікової категорії досить високий, дані про перинатальні наслідки у цій групі жінок обмежені. Окремі автори повідомляли про ризик передчасних пологів (ПП) або низьку масу тіла при народженні у поганих відповідачів порівняно з жінками, що мали нормальну відповідь на стимуляцію. Деякі дослідження повідомили про підвищення частоти ускладнення перебігу вагітності, такі, як преєклампсія, гестаційний діабет. Інші автори не знаходили достовірної різниці з жінками, які мали спонтанну вагітність [4, 11, 16]. Окрім віку, існує низка медичних аспектів, які ускладнюють як настання вагітності, так і її виношування, а саме – стан соматичного, гінекологічного, психологічного здоров'я жінки, які значно знижують шанси на успішне виношування вагітності.

Мета дослідження: ретроспективний аналіз перебігу вагітності та перинатальних результатів у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у програмах ДРТ порівняно із вагітностями, які виникли спонтанно.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 278 жінок з безплідністю зі зниженою відповіддю на стимуляцію після застосування ДРТ (погані відповідачі). Показаннями до включення жінок у дослідження була наявність мінімум двох з наступних критеріїв бідної оваріальної відповіді:

- попередній епізод поганої відповіді після програм ДРТ (менше 3 ооцитів) зі стандартною дозою гонадотропінів;
- аномальний резерв яєчників з кількістю антральних фолікулів менше 5–7 або рівнем антимюллерова гормону менше 0,5–1,2 нг/мл;
- жінки старшої вікової групи або з іншими факторами ризику поганої оваріальної відповіді (операції на яєчниках, хіміотерапія, променева терапія, аутоімунні фактори).

З дослідження були виключені жінки з:

- аномальним каріотипом,
- гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ,
- вродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона(ів) та виношування вагітності,
- доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки та (або) вимагають оперативного лікування,
- злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації.

У подальшому було проведено аналіз особливостей перебігу вагітностей у жінок-поганих відповідачів, що у 50 (17,9%) випадках були досягнуті за допомогою застосування розроблених програм контрольованої стимуляції яєчників з використанням власних ооцитів та у 87 (31,3%) випадках – із використанням донорських ооцитів (ДО). Перебіг гестаційного періоду у жінок після програм ДРТ було порівняно із перебігом 35 спонтанних вагітностей ретроспек-

Таблиця 1

Особливості перебігу I триместра гестації у пацієнток з вагітністю після ДРТ та спонтанною вагітністю, абс. число/%

Ускладнення	Індукована вагітність з власними ооцитами, n=50	Індукована вагітність з ДО, n=87	Спонтанна вагітність, n=35
Завмерла вагітність	6/12*	8/9,1 ^a	1/2,8
Загроза мимовільного викидня	31/62*	46/52,8 ^a	14/40
Ранній токсикоз	13/26*	26/29,8	5/14,2
Мимовільний викидень	2/4*	3/3,4	3/8,5

Примітки: * – індукована вагітність з власними ооцитами/спонтанна вагітність (p<0,05);

^a – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагітність з ДО (p<0,05).

Таблиця 2

Особливості перебігу II триместра гестації у пацієнток з вагітністю після застосування ДРТ та спонтанною вагітністю, абс. число/%

Ускладнення	Індукована вагітність з власними ооцитами, n=42	Індукована вагітність з ДО, n=76	Спонтанна вагітність, n=35
Загроза переривання вагітності та передчасних пологів	13/30,9*	22/28,9**	11/35,4
Плацентарна дисфункція	9/21,4*	16/21,1**	8/25,8
Анемія	6/14,2	11/14,4**	5/16,1
Преєклампсія	5/11,9*	9/11,8**	6/19,3

Примітки: * – індукована вагітність з власними ооцитами/спонтанна вагітність (p<0,05);

** – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагітність з ДО (p>0,05).

Таблиця 3

Особливості перебігу III триместра гестації у пацієнток з вагітністю після застосування ДРТ та спонтанною вагітністю, абс. число/%

Ускладнення	Індукована вагітність з власними ооцитами, n=42	Індукована вагітність з ДО, n=76	Спонтанна вагітність, n=35
Загроза переривання вагітності та передчасних пологів	9/21,4*	15/19,7**	9/29,0
Плацентарна дисфункція	6/14,2*	10/13,2**	5/16,1
Преєклампсія	5/11,9*	8/10,5**	9/29,0
Гестаційний діабет	2/4,7 ^a	4/5,2**	1/2,8

Примітки: * – індукована вагітність з власними ооцитами/спонтанна вагітність (p<0,05);

** – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагітність з ДО (p>0,05);

^a – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагітність з ДО/ спонтанна вагітність (p>0,05).

тивно за даними медичної документації. Серед індукованих і спонтанних вагітностей всі були одноплідними. Проводили оцінювання перинатальних наслідків, таких, як передчасні пологи, низька маса тіла при народженні, гестаційний діабет, преєклампсія тощо.

Варіаційно-статистичне оброблення результатів дослідження виконано за допомогою програми «Statistica 6.0» з визначенням основних варіаційних показників: середніх величин (M), середніх похибок (m), середньоквадратичних відхилень (p). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерія Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Так, середній вік пацієнток з вагітністю після використання програм ДРТ становив 39±2,1 року, що було зіставним з групою жінок зі спонтанною вагітністю – 38,2±2,8 року для виключення похибок аналізу різних ускладнень перебігу періоду гестації, що пов'язані з віком.

Аналізуючи перебіг вагітностей у виділених групах жінок, було виявлено значний відсоток ускладнень як у пацієнток з індукованою вагітністю, так і зі спонтанною (табл. 1).

Як видно з даних табл. 1, перебіг I триместра індукованої вагітності з власними ооцитами супроводжувався більшим відсотком ускладнень порівняно зі спонтанною. Так, втрата

вагітності у жінок після програм ДРТ констатована у 8 (16%) випадках, а саме – у 6 (12%) діагностовано завмерлу вагітність та у 2 (4%) – мимовільний викидень, тоді як у жінок зі спонтанною вагітністю в 1 (2,8%) випадку діагностували завмирання вагітності та у 3 (8,5%) – мимовільне її переривання. Більш часто діагностували загрозу переривання вагітності та ранній токсикоз у жінок з індукованою вагітністю – 31 (62%) та 13 (26%) проти 14 (40%) та 5 (14,2%) відповідно при спонтанній вагітності. Однак привертає на себе увагу деяка відмінність між показниками різних ускладнень перебігу вагітності у разі використання власних ооцитів та ДО. В останніх дещо у меншій кількості випадків діагностували завмирання вагітності – 8 (9,1%) та мимовільне переривання – 3 (3,4%), а також статистично вірогідно рідше – загрозу мимовільного викидня – 46 (52,8%) з приблизно однаковою частотою раннього токсикозу – 26 (29,8%) випадків.

Щодо жінок з індукованою вагітністю в цілому, то не виключена можливість гіпердіагностики таких ускладнень при індукованій вагітності, що пов'язано з більш ретельним наглядом за вагітною та страхом втратити вагітність. Про це свідчить більш високий відсоток госпіталізації до стаціонару жінок з індукованою вагітністю, тоді як пацієнтки зі спонтанною вагітністю спостерігалися, як правило, амбулаторно.

Жінкам із втраченою вагітністю після застосування програм ДРТ було проведено каріотипування абортусів, які у

Таблиця 4

Особливості перебігу пологів у пацієнок з вагітністю після застосування ДРТ та спонтанною вагітністю, абс. число/%

Ускладнення	Індукована вагітність з власними ооцитами, n=42	Індукована вагітність з ДО, n=76	Спонтанна вагітність, n=35
Своєчасні пологи	35/83,3*	63/82,9**	29/93,6
Передчасні пологи	7/16,7*	13/17,1**	2/6,4
Пологи через природні пологові шляхи	28/66,7*	49/64,4**	25/77,5
Пологи шляхом кесарева розтину	14/33,3*	27/35,6**	6/22,5
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	5/11,9*	9/11,8**	2/6,4
Аномалії пологової діяльності	4/9,5*	8/10,5**	7/22,5
Дистрес плода під час пологів	5/11,9	10/13,2	5/16,1

Примітки: * – індукована вагітність з власними ооцитами/спонтанна вагітність (p<0,05);

** – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагітність з ДО (p>0,05).

Таблиця 5

Стан новонароджених у пацієнок з вагітністю після застосування ДРТ та спонтанною вагітністю, абс. число/%

Ускладнення	Індукована вагітність з власними ооцитами, n=42	Індукована вагітність з ДО, n=76	Спонтанна вагітність, n=35
Відсутність асфіксії	27/64,2*	51/67,1**	14/45,1
Низька маса тіла дітей під час народження (менше 2500 г)	6/14,3	10/13,1	2/6,4
Дуже низька маса тіла дітей під час народження (менше 1500 г)	1/2,4	3/3,9	-
Асфіксія:	15/35,8*	25/32,9**	17/54,9
– легка	13/30,9	21/27,6**	12/34,2
– середня	1/2,45*	2/2,65**	4/12,9
– тяжка	1/2,45*	2/2,65**	1/7,8

Примітки: * – індукована вагітність з власними ооцитами/спонтанна вагітність (p<0,05);

** – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагітність з ДО (p>0,05).

5 (62,5%) випадках були патологічним та представлені різними формами анеуплоїдій – по одному випадку трисомії, поліплоїдії, моносомії, мозаїцизму та наявності ізохромосоми X.

Під час аналізу перебігу II триместра індукованої та спонтанної вагітності частота зустрічальності ускладнень також була значною в усіх групах жінок (табл. 2).

Аналізуючи наведені вище показники, встановлено, що за більшістю показників індукована вагітність як із власними ооцитами, так і з донорськими яйцеклітинами у II триместрі перебігала більш благополучно порівняно зі спонтанною. Так, загрозу переривання вагітності та передчасних пологів було діагностовано у 13 (30,9%) випадках у пацієнок після програм ДРТ з власними ооцитами та у 22 (28,9%) – з донорськими яйцеклітинами, в 11 (35,4%) – при спонтанній вагітності. Плацентарну дисфункцію та прееклампсію також рідше діагностували при індукованій вагітності з власними ооцитами – 9 (21,4%) та 5 (11,9%) відповідно і ДО – 16 (21,1%) та 9 (11,8%) відповідно, ніж при спонтанній – 8 (25,8%) та 6 (19,3%) відповідно. Щодо анемії, то показники в усіх групах жінок не мали статистично вірогідної різниці: 6 (14,2%) – при індукованій вагітності з власними ооцитами, 11 (14,4%) – з ДО та 5 (16,1%) – при спонтанній вагітності.

Такі самі закономірності спостерігалися і у III триместрі (табл. 3).

Так, загрозу передчасних пологів діагностовано у 9 (21,4%) випадках у жінок з індукованою вагітністю з власними ооцитами, у 15 (19,7%) – з донорськими ооцитами та у 9 (29,0%) випадках – при спонтанній вагітності; плацентарну дисфункцію – у 6 (14,2%), 10 (13,2%) та 5 (16,1%) випадках відповідно, прееклампсію – у 5 (11,9%) випадках у жінок після застосування програм ДРТ з власними ооцитами, у 8 (10,5%) – з ДО та у 9 (29,0%) – при самостійній вагітності.

Привертає на себе увагу деяка різниця показників з тенденцією до зменшення у пацієнок з використанням донорських яйцеклітин, хоча і вірогідно статистично недостовірною. Крім цього, у III триместрі вагітності у 2 (4,7%) жінок з індукованою вагітністю з власними ооцитами та у 4 (5,2%) пацієнок з індукованою вагітністю з ДО діагностовано гестаційний діабет, у жінок зі спонтанною вагітністю лише в 1 (2,8%) випадку виявлений гестаційний діабет, що було статистично недостовірною.

Аналізуючи перебіг та результати вагітності у жінок з індукованою вагітністю, було отримано дані, наведені у табл. 4.

Як видно з табл. 4, частота передчасних пологів у жінок з індукованою вагітністю як з власними ооцитами, так і з ДО була статистично вірогідно вищою – 7 (16,4%) та 13 (17,1%) відповідно, ніж у жінок зі спонтанною вагітністю – 2 (6,4%); 14 (33,3%) жінок після програм ДРТ з власними ооцитами були розроджені шляхом кесарева розтину, із ДО – у 37 (25,6%) випадках та жінки із самостійною вагітністю були прооперовані у 6 (22,5%) випадках. У кожній четвертій жінки зі спонтанною вагітністю було діагностовано слабкість пологової діяльності – 7 (22,5%), тоді як серед пацієнок з індукованою вагітністю з власними ооцитами та з ДО цей показник становив 4 (9,5%) та 8 (10,5%) випадків відповідно.

Аналізуючи стан новонароджених, встановлено, що асфіксії у дітей після індукованих вагітностей як із власними ооцитами, так і з ДО було діагностовано рідше, ніж при спонтанній вагітності, – 15 (35,8%), 25 (32,6%) та 17 (54,9%) випадків відповідно. Щодо народження дітей передчасно, то у групі жінок з індукованою вагітністю як з власними ооцитами, так і з ДО переважали діти з низькою масою тіла (менше 2500 г) – 6 (14,3%) та 10 (13,1%) випадків відповідно; дуже низьку масу тіла дітей під час народження діагностували

лише в 1 (2,4%) випадку у пацієнок з індукованою вагітністю з використанням власних ооцитів та у 3 (3,9%) випадках у пацієнок з використанням ДО. Це було статистично вірогідно більше, ніж у жінок зі спонтанною вагітністю, у яких у 2 (6,4%) випадках фіксували народження дітей із низькою масою тіла (табл. 5).

ВИСНОВКИ

Отже, жінки–погані відповідачі з індукованою вагітністю входять до групи високого ризику за частотою ускладнень, що може бути пов'язано із віковою категорією пацієнок, однак у I триместрі індукована вагітність перебігає більш не-

сприятливо порівняно зі спонтанною вагітністю у жінок аналогічної вікової категорії.

Щодо II та III триместрів, то перебіг індукованих та спонтанних вагітностей супроводжувався більш частим виникненням таких ускладнень, як плацентарна дисфункція, преєклампсія та загроза передчасних пологів у жінок зі спонтанною вагітністю. Зі 137 клінічно діагностованих вагітностей у жінок–поганих відповідачів 118 (86,1%) закінчилися пологами з народженням дітей, однак відсоток дітей, народжених передчасно із низькою та дуже низькою масою тіла, був статистично вірогідно більший, ніж у пацієнок зі спонтанною вагітністю.

Особенности течения беременности и перинатальные исходы у пациенток со сниженным овариальным ответом в программах вспомогательных репродуктивных технологий Г.В. Стрелко

Цель исследования: ретроспективный анализ течения беременности и перинатальных исходов у женщин со сниженным ответом на стимуляцию в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в сравнении со спонтанными беременностями.

Материалы и методы. Было обследовано 278 пациенток с бесплодием со сниженным ответом на стимуляцию (плохие ответчики) согласно Болонским критериям 2011 г. с дальнейшим ретроспективным изучением течения беременности и перинатальных исходов, таких, как преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, гестационный диабет, преэклампсия, у 50 пациенток, беременность у которых достигнута с использованием собственных ооцитов после разработанных программ контролируемой стимуляции яичников, и у 87 беременных после использования донорских ооцитов (ДО). Течение гестационного периода у женщин после программ ВРТ было сравнено с течением 35 спонтанных беременностей.

Результаты. Течение I триместра индуцированной беременности как с собственными ооцитами, так и с ДО сопровождалось большим процентом осложнений в сравнении со спонтанной беременностью, а именно: угрозой прерывания беременности, ранним токсикозом и ранними потерями беременностей. Что касается II и III триместров беременности, то течение индуцированной беременности сопровождалось меньшим процентом осложнений в сравнении со спонтанной. Однако частота преждевременных родов у пациенток–плохих ответчиков после применения программ ВРТ была статистически достоверно большей, нежели у женщин со спонтанной беременностью.

Заключение. Женщины–плохие ответчики с индуцированной беременностью входят в группу высокого риска по частоте осложнений в I триместре гестации и случаев преждевременных родов с рождением детей с низкой массой тела.

Ключевые слова: женщины–плохие ответчики, течение беременности, перинатальные исходы, вспомогательные репродуктивные технологии.

Features of the course of pregnancy and prenatal outcomes in patients with reduced ovarian response in assisted reproductive technology programs G.V. Strelko

The objective: a retrospective analysis of the course of pregnancy and perinatal outcomes in women with a reduced response to stimulation in assisted reproductive technology (ART) programs in comparison with spontaneous pregnancies.

Materials and methods. We examined 278 patients with infertility with a reduced response to stimulation (poor responders) according to the 2011 Bologna criteria, with further retrospective studies of the course of pregnancy and perinatal outcomes, such as preterm birth, low birth weight, gestational diabetes, pre-eclampsia, in 50 patients whose pregnancy was achieved using their own oocytes after developed programs of controlled ovarian stimulation, and in 87 pregnant women after using donor oocytes (TO). The course of the gestational period in women after ART programs has been compared with over 35 spontaneous pregnancies.

Results. The course of the first trimester-induced pregnancy with both own oocytes and DO is accompanied by a large percentage of complications compared with spontaneous pregnancies, namely, the threat of termination of pregnancy, early toxicosis and early loss of pregnancies. As for the II and III trimesters of pregnancy, the course of induced pregnancy was accompanied by a smaller percentage of complications in comparison with the spontaneous one. However, the frequency of preterm labor in patients – poor responders after applying ART programs – was statistically significantly higher than in women with spontaneous pregnancies.

Conclusion. Women who are poor respondents with induced pregnancy are at high risk for the frequency of complications in the first trimester of gestation and for cases of premature birth with the birth of children with low body weight.

Key words: women – poor responders, pregnancy, perinatal outcomes, assisted reproductive technologies.

Сведения об авторе

Стрелко Галина Владимировна – медицинский центр «Айвimed Родинне Джерело», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 547-66-65. E-mail: gstrelko@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Александрова, Н. В., Марченко, Л.А. (2007). Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников // Проблемы репродукции. – № 2. – С. 22–29.
- Бабенко, І. В. (2013). Диференційний підхід до лікування безплідності в допоміжних репродуктивних технологіях у поганих відповідачів //Педіатрія, акушерство та гінекологія – Т. 76, № 4. – С. 69–72.
- Данкович, Н. А., Воробей-Виховская, В.Н. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения // Здоровье женщины. – № 3. – С. 192–197.
- Квінан, Д. Т., Хоббінс, Д.С., Спонг, К.У. (2009). Протоколи для вагітностей високого ризику. К.: Фенікс. – 792 с.
- Маслій, Ю. В., Судома, І.О., Лівшиць, Г.Б. (2006). Біохімічні маркери яєчникового резерву у пацієнтів із синдромом слабкої відповіді на стимуляцію гонадотропінами в циклах допоміжних репродуктивних технологій // Здоровье женщины. – № 3 (27). – С. 126–131.
- Маслій, Ю. В., Судома, І.О., Лівшиць, Г.Б. (2006). Етіопатогенетичні чинники синдрому слабкої відповіді яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій // Здоровье женщины. – № 4 (28). – С. 152–157.
- Мишіїва, Н. Г. (2010). Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва: Дисс. ... д-ра мед.наук: 14.00.01 – М. – 272 с.

8. Сидельникова, В. М. (2009). Эндокринология беременности в норме и при патологии. – М.: МЕДпресс-информ. – 351 с.
9. Юзько, О. М., Юзько, Т.А., Руденко, Н.Г. (2013). Стан та перспективи використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні // Здоровье женщины. – № 8. – С. 26–30.
10. Benaglia, L., Somigliana, E., Vighi, V., Ragni, G., Vercellini, P., Fedele, L. (2010). Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Human Reproduction*. Vol. 25, no. 3, 678–682. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
11. Ben-Rafael, Z., Bider, D., Dan, U., Zolti, M., Levran, D., Mashiach, S. (1991). Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRH-a/hMG) in normal, high, and poor responders to hMG. *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*. Vol. 8, no. 1, pp. 33–36. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
12. Faddy, M. J., Gosden, R. G., Gougeon, A., Richardson, S. J., Nelson, J. F. (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human Reproduction*. Vol. 7, no. 10, 1342–1346. View at Google Scholar · View at Scopus
13. Ferraretti, A. P., La Marca, A.B., Fauser, C. J. M., Tarlatzis, B., Nargund, G., Gianaroli, L. (2011). ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction*. Vol. 26, no. 7, 1616–1624. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
14. Jenkins, J. M., Davies, D. W., Devonport, H., Anthony, F. W., Gadd, S. C. (1991). Comparison of “poor” responders with “good” responders using a standard busarelin/human menopausal gonadotropin regime for in-vitro fertilization. *Human Reproduction*. Vol. 6, no. 7, 918–921. View at Google Scholar · View at Scopus
15. Keay, S. D., Liversedge, N. H., Mathur R. S., Jenkins J. M. (1997). Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *The British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 104, no. 5, 521–527. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
16. Kolibianakis, E. M., Venetis, C. A., Diedrich, K., Tarlatzis, B. C., Griesinger, G. (2009). Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. Vol. 15, no. 6, 613–622. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
17. Polyzos, N. P., Devroey, P. (2011). A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel. *Fertility and Sterility*. Vol. 96, no. 5, 1058.e7–1061.e7/ View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
18. Surrey, E. S., Schoolcraft, W. B. (2000). Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertility and Sterility*. Vol. 73, no. 4, 667–676. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
19. Ziegler, D., Borghese, B., Chapron, C. (2010). Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet*. Vol. 376, no. 9742, 730–738. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.

Статья поступила в редакцию 07.12.2018