

УДК 618.177-089.888.11-055.2

Влияние протоколов овариальной стимуляции на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет**Д.А. Кулешова^{1,2}, Н.Ю. Мелехова², Т.А. Густоварова¹, А.Л. Чернякова², С.Б. Крюковский¹**¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Смоленск;² ООО «Медицинский центр «Гинея», Смоленск**Резюме**

Целью исследования явилась оценка клинических исходов, эмбриологических характеристик различных протоколов овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин старше 40 лет. Проведено проспективное исследование 80 циклов ВРТ, проведенных за счет средств обязательного медицинского страхования у пациенток данной возрастной группы. Выявлено, что частота наступления беременности и живорождения не зависит от выбранного протокола индукции овуляции. Проведение программ ВРТ у женщин 40 лет и старше требует учета параметров овариального резерва, с целью определения репродуктивного потенциала и возможности получения беременности с использованием собственных ооцитов пациентки.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, возраст, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, корифоллитропин-альфа, обязательное медицинское страхование.

Influence of the ovarian stimulation protocols on the outcome of the assisted reproductive technology programs in women over 40 years**D.A. Kuleshova^{1,2}, N.Y. Melekhova², T.A. Gustovarova¹, A.L. Chernyakova², C.B. Krugovsky¹**¹ FSBEI HE «Smolensk State Medical University» MH RF, Smolensk;² Ltd «Medical Center "Guinea", Smolensk**Summary**

The aim of the study was to evaluate clinical outcomes, embryological characteristics of various ovulation stimulation protocols in programs of assisted reproductive technologies (ART) in women older than 40 years. A prospective study of 80 ART cycles at the expense of the compulsory medical insurance (CMI) in patients of this age group was conducted. It was found out that frequency of pregnancies and live births don't depend on the chosen protocol for Ovulation Induction. Conducting ART programs in 40-year-old women and older requires consideration of the parameters of the ovarian reserve in order to determine the reproductive potential and the possibility of pregnancy using patient's own oocytes.

Key words: assisted reproductive technology, age, GnRH agonists, GnRH antagonists, corifollitropin alfa, compulsory health insurance.

Введение

Несмотря на постоянное совершенствование и развитие методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), частота наступления беременности у пациенток старше 40 лет составляет не более 15%. Однако число женщин данной возрастной группы, обращающихся в центры репродукции, постоянно увеличивается. По данным Национального Регистра ВРТ, за последнее десятилетие число таких пациенток, включенных в цикл ЭКО, увеличилось более чем в 7 раз, без тенденции к снижению [1]. Кроме того, следует учесть, что в Российской Федерации женщины старше 40 лет могут быть включены в цикл ВРТ в рамках территориальной программы

государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ. Особенностью проведения программ ЭКО у пациенток старше 40 лет является необходимость выбора определенного протокола стимуляции с учетом снижения овариального резерва, риска «бедного» ответа яичников и возрастного ухудшения качества ооцитов. Известным является тот факт, что количество ампул гонадотропинов, необходимых для адекватного ответа яичников при индукции овуляции у женщин данной возрастной группы, значительно больше, в сравнении с пациентками активного репродуктивного возраста [2]. Однако большие дозы лекарственных препаратов увеличивают медикаментозную нагрузку, ухудшают переносимость цикла стимуляции и повышают экономические затраты на проведение программы ВРТ. В связи с чем поиск и подбор наиболее эффективного и экономически выгодного протокола для женщин данной возрастной группы является актуальной проблемой современной репродуктологии.

Цель исследования: оценка клинических исходов и эмбриологических характеристик применения различных протоколов стимуляции

Для корреспонденций:

Кулешова Дарья Андреевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, врач акушер-гинеколог ООО МЦ «Гинея», г. Смоленск.

E-mail: darja-gruzdova@rambler.ru.

Тел.: +79156461236

Статья поступила 20.06.2017 г., принятая к печати 23.08.2017 г.

овуляции в программах ВРТ у пациенток старше 40 лет.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 80 пациенток с бесплодием в возрасте 40 лет и старше, проходившие программу ВРТ в МЦ «Гинея» (г. Смоленск), за счет средств ОМС. В зависимости от схемы стимуляции овуляции (СО) данные женщины были разделены на 4 группы: группа 1 – исследуемые, СО которым проводилась по протоколу с антагонистами, с применением ежедневной формы рФСГ (фоллитропин-альфа), n=20; группа 2 – пациентки, индукция овуляции которым проводилась по короткому протоколу с агонистами, с использованием фоллитропина-альфа для фолликулогенеза, n=20; группа 3 – женщины, СО которым проводилась по короткому протоколу с агонистами, для стимуляции фолликулогенеза использовался рФСГ пролонгированного действия (корифоллитропин-альфа), n=20; группа 4 – исследуемые, индукция овуляции которым проводилась по протоколу с антагонистами и корифоллитропином-альфа для стимуляции фолликулогенеза, n=20.

Критериями включения в исследование явились возраст 40 лет и старше, отсутствие противопоказаний к ВРТ, проведение программы за счет ОМС. Критерии исключения – наличие синдрома гиперстимуляции яичников в анамнезе, использование донорских ооцитов в изучаемом цикле. Все пациентки, включенные в данное исследование, были обследованы согласно действующему приказу Минздрава России №107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" [3]. Всем женщинам проводили клиническое и гинекологическое обследование, исследовали концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютенизирующего гормона (ЛГ), эстрadiола (E2), антиミュлерова гормона (АМГ) на 2-3 день менструального цикла (м.ц.), определяли ультразвуковые параметры яичников – объем яичников и количество антравальных фолликулов в них.

После проведения СО по одному из указанных протоколов при наличии более 2-х фолликулов диаметром 17 мм и более вводился триггер овуляции – ХГЧ (10000 МЕ). Через 36 ч после инъекции ХЧГ проводилась пункция фолликулов. При проведении оплодотворения «*in vitro*» эмбриологом проводилась морфологическая оценка ооцитов. После денудации при наличии двух пронуклеусов в цитоплазме ооцита фиксировалось нормальное оплодотворение. На 3 сутки культивирования проводилась оценка морфологических параметров эмбрионов: симметрия, фрагментация бластомеров, скорость дробления. Перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки производился на 3 или 5 сутки. На 14 сутки после ПЭ определяли уровень бета-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови, при наличии подъема –

фиксировали биохимическую беременность. При визуализации плодного яйца в полости матки на 21 сутки после эмбриотрансфера регистрировали клиническую беременность.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью методик, принятых в медицинской статистике. Вычислялись среднее арифметическое и стандартное отклонение (форма представления $M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий использовали t-тест и тест ANOVA. Для сравнения качественных признаков и оценки значимости выявленных различий использовали тест χ^2 после построения таблиц сопряженности. Статистически достоверными считались отличия при уровне статистической значимости различия $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст исследуемых не имел достоверных межгрупповых различий и составил $40,85 \pm 2,23$ лет, $40,80 \pm 4,9$ лет, $40,65 \pm 3,13$ лет, $40,65 \pm 3,13$ лет для 1, 2, 3, 4 групп соответственно ($p > 0,05$). Возраст супругов обследованных женщин варьировал от 26 до 57 лет и составил в среднем по группам: $37,7 \pm 4,07$, $40,20 \pm 6,66$, $39,15 \pm 3,76$, $39,0 \pm 3,98$ соответственно ($p > 0,05$). При анализе социально-экономических, антропометрических характеристик не было выявлено статистически значимых различий между группами.

Все женщины, включенные в исследование, были сравнимы по менструальной функции. Такие показатели, как возраст менархе, длительность менструального цикла и менструального кровотечения не различались в группах сравнения ($p > 0,05$).

Изучение структуры сопутствующих заболеваний репродуктивной системы (табл.1) выявило, что большинство (82%) пациенток старше 40 лет, включенные в программу ВРТ, имеют в анамнезе сочетание двух и более нозологических форм одновременно. В среднем на одну женщину показатель заболеваемости составил 1,3. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что наиболее распространенным гинекологическим заболеванием в анамнезе у женщин с бесплодием в возрасте 40 лет и старше явился хронический сальпингофорит (63,8%), по поводу которого пациентки проходили неоднократное стационарное и амбулаторное лечение. Распространенность миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия была выше у исследуемых 3 группы, однако различия были статистически не значимы. Среди патологии эндометрия отмечали наличие в анамнезе полипа и гиперплазии эндометрия без атипии, при этом данные нозологии имели место у каждой 5 пациентки исследования. В анамнезе каждой 6 (16,2%) пациентки исследования имело место наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). ИППП включали в себя хламидийную инфекцию, мико- и уреаплазменную инфекцию, гонорею и трихомониаз. Достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Среди

патологии шейки матки отмечали хронический цервицит и внутриэпителиальное поражение низкой степени, а среди доброкачественных образований яичников – зрелые тератомы и эндометриоидные кисты. Распространенность данных заболеваний была сравнима у пациенток

разных групп ($p>0,05$). Следует отметить, что инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, патологические состояния шейки матки и эндометрия были пролечены до вступления женщины в цикл ЭКО.

Таблица 1

Структура гинекологических заболеваний в анамнезе у исследуемых пациенток

Заболевание	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=20)		Группа 3 (n=20)		Группа 4 (n=20)		Всего (n=80)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эндометриоз/ аденомиоз	3	15	1	5	-		2	10	6	7,5
Хронический сальпингофорит	12	60	13	65	14	70	12	60	51	63,8
Миома матки	1	5	4	20	5	20	4	20	14	17,5
Гиперпластические процессы эндометрия	3	15	4	20	6	30	3	15	16	20
Хронический эндометрит	3	15	2	10	2	10	4	20	11	13,8
СПКЯ	-		1	5	1	5	-		2	2,5
Патология шейки матки	1	5	1	5	4	20	2	10	8	10
Инфекции передающиеся половым путем	2	10	1	5	5	25	5	25	13	16,2
Доброкачественные образования яичников	1	5	1	5	1	5	2	10	5	6,3

Примечание: достоверность различий не установлена ($p>0,05$).

Анализ репродуктивной функции пациенток, включенных в исследование, показал, что

первичным бесплодием страдали 35 (43,8%) женщин, вторичным – 45 (56,2%) (табл. 2).

Таблица 2

Характер бесплодия в группах сравнения

Группа	n	Первичное бесплодие		Вторичное бесплодие	
		абс.	%	абс.	%
1	20	11	55	9	45
2	20	9	45	11	55
3	20	8	40	12	60
4	20	7	35	13	65
Всего	80	35	43,8	45	56,2

Примечание: достоверность различий не установлена ($p>0,05$)

Длительность бесплодия у пациенток варьировала от 1 до 20 лет и составила по группам $10,4\pm6,0$, $9,1\pm5,6$, $9,9\pm5,6$, $9,2\pm5,1$ ($p>0,05$). Большая продолжительность заболевания обусловлена длительным безуспешным предыдущим лечением по поводу бесплодия.

Следует отметить, что у 20 (44%) женщин с вторичным бесплодием был в анамнезе артифициальный аборт, при этом 14 (70%) из них первый аборт сделали до брака. 15 (33,3%) пациенток указывали на наличие эктопической

беременности, завершившейся удалением трубы/труб. При этом не было выявлено статистически значимых различий между группами ($p>0,05$). В целом, у пациенток старше 40 лет с вторичным бесплодием исходы ранее наступавших беременностей представлены следующим образом: артифициальный аборт (44%), эктопическая беременность (33,3%), роды (28,9%). Статистически значимых межгрупповых различий при анализе акушерского анамнеза обнаружено не было (табл. 3).

Таблица 3

Акушерский анамнез пациенток, включенных в исследование

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Число беременностей на 1 пациентку	$0,8\pm1,0$	$1,2\pm1,5$	$1,5\pm2,0$	$1,0\pm1,1$
Число своевременных родов на 1 пациентку	$0,2\pm0,4$	$0,4\pm0,5$	$0,3\pm0,4$	$0,4\pm0,7$
Число самопроизвольных прерываний беременности до 22 недель гестации на 1 пациентку	$0,05\pm0,2$	$0,05\pm0,2$	$0,1\pm0,3$	$0,2\pm0,4$
Число искусственных прерываний беременности на 1 пациентку	$0,2\pm0,4$	$0,5\pm1,1$	$0,7\pm1,5$	$0,2\pm0,4$
Число эктопических беременностей на 1 пациентку	$0,3\pm0,7$	$0,4\pm0,7$	$0,2\pm0,5$	$0,7\pm0,9$
Число попыток ЭКО в анамнезе на 1 пациентку	$0,5\pm0,9$	$0,6\pm0,9$	$0,7\pm0,9$	$0,8\pm1,4$

Примечание: достоверность различий не установлена ($p>0,05$).

Одной из острых проблем современной репродуктологии является снижение овариального резерва, негативно влияющее на успех программ ВРТ. В литературе имеются различные данные о пороговых значениях параметров овариального резерва, таких как число антравальных фолликулов, уровень АМГ и ФСГ, однако диагностические критерии сниженного овариального резерва окончательно не выявлены. Основываясь на данных литературных источников, мы приняли снижение уровня АМГ до уровня 1 нг/мл и менее в качестве маркера снижения овариального резерва [4]. У 30 женщин (37,5%), включенных в данное исследование, уровень АМГ был ниже 1 нг/мл (1 группа – 9 (45%), 2 группа – 7 (35%), 3 группа – 6 (30%), 4 группа – 8 (40%)). Кроме того, у каждой второй-третьей пациентки (40%), включенной в данное исследование, имело место снижение исходного числа фолликулов в яичниках. Сниженный фолликулярный запас был выявлен у 10 (50%) женщин 1 группы, 6 (30%) – 2 группы, 7 (35%) – 3 группы, 9 (45%) – 4 группы. Статистически значимых межгрупповых различий не отмечено.

Ввиду того, что пациентки исследуемых групп сходны по описанным выше характеристикам, представляется возможным анализ циклов индукции овуляции и эмбриологических характеристик применения разных протоколов СО в данных когортах. Анализ длительности овариальной стимуляции у пациенток исследования в зависимости от используемого протокола не выявил достоверных межгрупповых различий. Однако было обнаружено, что применение препарата корифоллитропина-альфа позволяет сократить продолжительность СО. Длительность цикла индукции в 1 группе составила 11,7±1,3 дней, во 2 группе – 11,95±1,5 дней, в 3

группе – 10,9±2,1 и в 4 группе – 10,5±3,1 дней ($p>0,05$). Сравнение суммарных доз гонадотропинов в цикле овариальной стимуляции проводилось у исследуемых 1 и 2 групп, так как у пациенток 3 и 4 когорты для СО назначали однократную инъекцию корифоллитропина-альфа. Дозы рекомбинантного ФСГ (рФСГ) составили 2527,52±197,29 МЕ и 2841,31±391,37 МЕ для выборок 1 и 2 групп соответственно ($p>0,05$). Таким образом, важным параметром, характеризующим женщин старше 40 лет, является резистентность яичников к стимуляции, что требует использования высоких доз гонадотропинов в течение длительного времени.

При анализе параметров фолликулогенеза (табл. 4) было выявлено, что максимальное число фолликулов (5,95±3,5) и ооцитов (5,1±3,0) было получено у пациенток, индукция овуляции которых проводилась по короткому протоколу с агонистами и фоллитропином-альфа. Минимальное же число фолликулов (4,5±2,4) и ооцитов (4,05±2,3) было получено в группе исследуемых в протоколе с анти-ГнРГ и рФСГ. Однако полученные различия статистически не значимы ($p>0,05$). Следует отметить, что соотношение числа полученных ооцитов к числу фолликулов статистически значимо различалось между группами и составило 90,2% в 1 группе, 72,2% во 2 группе, 91,1% и 92,3% в 3 и 4 группах соответственно ($p<0,05$). Таким образом, в когорте женщин в коротком протоколе с агонистами ГнРГ и фоллитропином-альфа было получено достоверно больше «пустых» фолликулов. На основании данных, полученных Т. Madani и соавт. [6], можно предположить, что синдром «пустого фолликула» может быть доклиническим маркером снижения овариального резерва, имеющего место у женщин данной возрастной группы.

Таблица 4

Параметры фолликулогенеза в группах сравнения

Группа	Общее число фолликулов	Среднее число фолликулов	Общее число ооцитов	Среднее число ооцитов	Число ооцитов/число фолликулов*
1	90	4,5±2,4	81	4,05±2,3	90,2%
2	119	5,95±3,5	86	5,1±3,0	72,2%
3	101	5,05±4,1	92	4,35±3,6	91,1%
4	100	5,0±2,1	92	4,6±2,3	92,3%

Примечание: *достоверность межгрупповых различий установлена ($p<0,05$).

Также проводился анализ частоты встречаемости «бедного» ответа на стимуляцию овуляции у пациенток исследования. Под термином «бедный овариальный ответ», согласно определению Европейского общества эмбриологии и репродукции человека, понимают недостаточную реакцию яичников на введение больших доз (более 300 МЕ/ сут.) гонадотропинов, когда в схемах стимуляции, применяемых в циклах программы ЭКО, не удается обеспечить роста и созревания более 3 фолликулов. Было выявлено, что у 9 (45%) пациенток в протоколе с антагонистами и фоллитропином-альфа (1 группа) овариальный ответ на стимуляцию был слабым. Среди

исследуемых 2 группы частота «бедного» ответа составила 4 (20%) ($p>0,05$). У пациенток, включенных в протоколы СО с использованием корифоллитропина альфа для фолликулогенеза, оценить частоту слабого ответа на стимуляцию не представляется возможным ввиду того, что невозможно достоверно определить стартовую дозу данного препарата, так как он представляет собой депо-форму. Высокая частота «бедного» ответа на индукцию овуляции у женщин 1 группы (45%), вероятно, обусловлена клиническими характеристиками пациенток данной когорты. Сходное число исследуемых имело при обследовании концентрацию АМГ ниже 1 нг/мл, а

также сниженный фолликулярный запас по данным ультразвукового исследования.

Оценка параметров оогенеза в группах сравнения при использовании разных протоколов представлена в таблице 5. Среднее число зрелых ооцитов на 1 пациентку и соотношение числа MII ооцитов к общему числу ооцит-кумюлюсных комплексов достоверно выше было у пациенток в коротком протоколе с агонистами ГнРГ и фоллитропином-альфа (2 группа). Максимальное число незрелых ооцитов было получено в когортах

исследуемых, которым для фолликулогенеза назначался корифоллитропин альфа, и составило 29 и 37 для 3 и 4 групп соответственно. Данное явление можно объяснить тем, что у женщин указанных выборок в анамнезе имело место большее число попыток ЭКО, предшествующих настоящему циклу [5]. Среднее число незрелых ооцитов в расчете на 1 пациентку не имело статистически значимых межгрупповых различий и составило в 1 группе $1,3 \pm 1,5$, во 2 группе $0,9 \pm 1,3$, в 3 группе $1,4 \pm 1,8$, в 4 группе $1,9 \pm 1,8$ ($p > 0,05$).

Таблица 5

Параметры оогенеза в группах сравнения

Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Число полученных ооцитов	81	86	92	92
Среднее число ооцитов на 1 пациентку	$4,05 \pm 2,3$	$5,1 \pm 3,0$	$4,35 \pm 3,6$	$4,6 \pm 2,3$
Число зрелых ооцитов	54	69	63	55
Среднее число зрелых ооцитов на 1 пациентку*	$2,7 \pm 1,6$	$4,3 \pm 2,9$	$2,9 \pm 1,7$	$2,8 \pm 1,7$
Число незрелых ооцитов	27	17	29	37
Среднее число незрелых ооцитов на 1 пациентку	$1,3 \pm 1,5$	$0,9 \pm 1,3$	$1,4 \pm 1,8$	$1,9 \pm 1,8$
Число зрелых ооцитов/число ооцитов*	66,7%	80,2%	68,5%	59,8%

Примечание: *достоверность различий установлена ($p < 0,05$).

При анализе параметров раннего эмбриогенеза в группах сравнения статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (табл. 6). Наименьшая частота фертилизации была отмечена в группах пациенток в протоколах с антагонистами ГнРГ: 75,2% в 1 группе, 74,9% в 4 группе, для исследуемых 2 и 3 выборок тот же

показатель составил 77,3%, 75,7% соответственно ($p > 0,05$). Среднее число эмбрионов хорошего качества, так же как и плохого качества, число эмбрионов, остановившихся в развитии на разных этапах эмбриогенеза, в расчете на 1 пациентку были сравнимы между группами.

Таблица 6

Параметры раннего эмбриогенеза в группах сравнения

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Частота фертилизации	75,2%	77,3%	75,7%	74,9%
Число эмбрионов хорошего качества	41	51	46	42
Среднее число эмбрионов хорошего качества на 1 пациентку	$2,0 \pm 1,2$	$2,5 \pm 1,7$	$2,0 \pm 1,0$	$1,9 \pm 0,8$
Число эмбрионов плохого качества	20	15	24	27
Среднее число эмбрионов плохого качества на 1 пациентку	$1 \pm 1,3$	$0,7 \pm 1,3$	$1,2 \pm 0,9$	$1,3 \pm 1,1$

Примечание: достоверность различий не установлена ($p > 0,05$).

Исходы программ ВРТ, проведенных за счет средств ОМС, у пациенток старше 40 лет изображены на рисунке. Биохимическая беременность наступила у 2 (10%) женщин в группе 1, у 4 (20%) в группе 2, у 3 (15%) в группе 3, у 1 (5%) в группе 4 ($p > 0,05$). Клиническая беременность наступила у 3 женщин (15%) в группе 1, у 3 (15%) в группе 2, у 2 (10%) в группе 3, у 2 (10%) в группе 4 ($p > 0,05$). Таким образом,

частота наступления беременности у женщин старше 40 лет в программах ВРТ за счет средств ОМС составила 12,5%. Частота живорождения у исследуемых пациенток не имела статистически значимых межгрупповых различий (рис.1) и составила 10% (2 из 20) в 1 группе, 15% (3 из 20) во 2 группе, 10% (2 из 20) в 3 группе и 5% (1 из 20) в 4 группе ($p > 0,05$). Всего родилось 11 детей, у 9 женщин по 1 ребенку, у 1 пациентки – двойня.

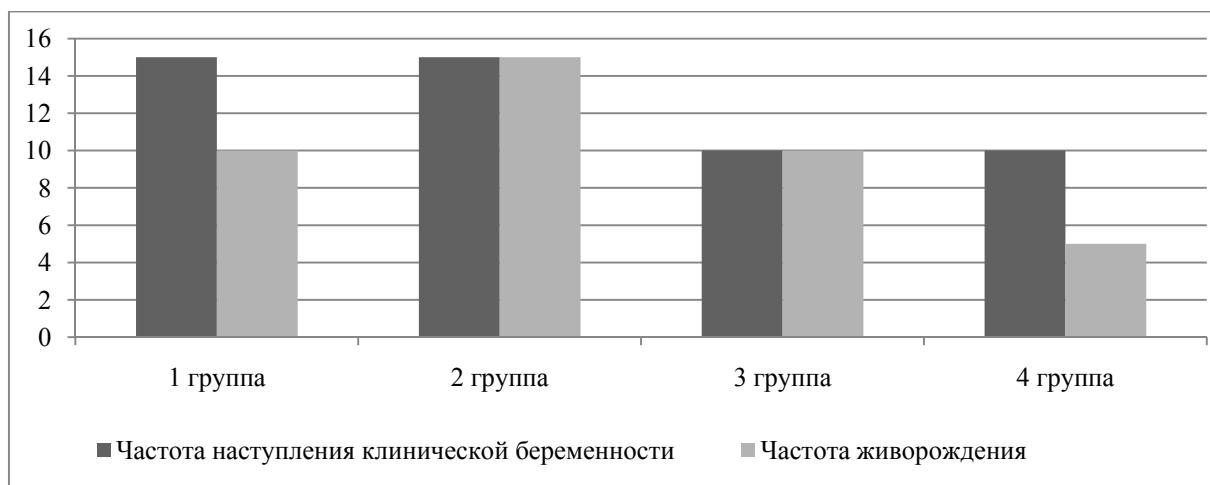


Рисунок. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий в группах сравнения

Таким образом, при проведении программ ВРТ у пациенток 40 лет и старше необходимо учитывать параметры овариального резерва, с целью определения репродуктивного потенциала и возможности получения беременности с использованием собственных ооцитов пациентки. Отсутствие финансовых возможностей для проведения программ ЭКО в более раннем возрасте приводит к позднему обращению женщин за квалифицированной помощью и низкой частоте наступления беременности у данной категории пациенток (12,5%). Возможность проведения программ ВРТ за счет средств ОМС у женщин позднего репродуктивного возраста не компенсирует естественных репродуктивных потерь ввиду невысокой их эффективности, однако дает шанс на желанную беременность. При этом частота наступления беременности и живорождения достоверно не зависит от протокола стимуляции овуляции, однако применение короткого протокола с агонистами и фоллитропином-альфа позволяет получить большее число зрелых ооцитов. Лечение бесплодия у женщин старше 40 лет требует выбора оптимальной тактики и расширения применения программ ВРТ с донорскими ооцитами.

Литература

1. Регистр ВРТ: отчет за 2013 год / Российская ассоциация репродукции человека // Материалы http://www.rahr.ru/registr_otchet.php1http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/pdf.
2. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст. М.: Медпресс-информ, 2010. 207 с.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
4. Cohen J., Chabbert-Buffet N., Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder – a plea for universal definitions // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2015. V. 32. N 12. P. 1709-1712.
5. Lee J.E., Kim S.D., Jee B.C. et al. Oocyte maturity in repeated ovarian stimulation // Clinical and Experimental Reproductive Medicine. 2011. V. 38, N 4. P. 234-237.
6. Madani T., Jahangiri N. Empty Follicle Syndrome: the Possible Cause of Occurrence // Oman Medical Journal. 2015. V. 30, N 6. P. 417-420.

Сведения о соавторах:

Мелехова Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор ЧУ ДПО «Институт последипломного медицинского образования», главный врач ООО МЦ «Гинея», г. Смоленск.
E-mail: melechova@yandex.ru.
Tel.: +7(4812)350995.

Густоварова Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
E-mail: tanya.prof@yandex.ru.
Tel.: +7(4812)690713

Чернякова Анна Леонидовна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО МЦ «Гинея», г. Смоленск.
E-mail: chernyakova@yandex.ru.
Tel.: +7(4812)350995.

Крюковский Сергей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО

«Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
E-mail: agpsf@smolgm.ru.
Тел.: +7(4812)270695.

АРБИДОЛ® МАКСИМУМ

ДВОЙНАЯ СИЛА В ОДНОЙ КАПСУЛЕ*

