

Т.А.Назаренко, К.В.Краснопольская

# «БЕДНЫЙ ОТВЕТ»

Тактика ведения пациенток  
со сниженной реакцией на стимуляцию  
гонадотропинами в программах ЭКО

*2-е издание*



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2013

УДК 618.177-089.88.11  
ББК 57.12  
Н19

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

Государственное учреждение здравоохранения  
«Московский областной научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ)

**Авторы:**

**Назаренко Татьяна Алексеевна**, главный научный сотрудник МОНИИАГ, доктор медицинских наук, профессор;

**Краснопольская Ксения Владиславовна**, руководитель отделения репродуктологии МОНИИАГ, доктор медицинских наук

**Назаренко Т.А.**

Н19

«Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО / Т.А.Назаренко, К.В.Краснопольская. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 80 с. : ил. ISBN 978-5-98322-921-1

Настоящее издание посвящено актуальной проблеме современной репродуктивной медицины – снижению ответу яичников на стимуляцию гонадотропинами, что обуславливает низкую эффективность программ ЭКО у этого контингента пациенток.

Рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза «бедного ответа», диагностики этого состояния и тактики ведения больных, имеющих низкие показатели овариального резерва. Впервые оценены роль андрогенов в патогенезе формирования «бедного ответа» и значение андрогенсодержащих препаратов в преодолении ослабленной реакции яичников на гонадотропную стимуляцию. Даны практические советы по ведению пациенток молодого и старшего возраста со сниженным потенциалом яичников.

Предназначено для врачей акушеров-гинекологов, занимающихся проблемой бесплодного брака.

УДК 618.177-089.88.11  
ББК 57.12

ISBN 978-5-98322-921-1

© Назаренко Т.А., Краснопольская К.В., 2012  
© Оформление, оригинал-макет. Издательство  
«МЕДпресс-информ», 2012

# СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений . . . . .	5
1. Что такое «бедный ответ» и каково его влияние на эффективность ЭКО? . . . . .	6
2. Физиологическая регуляция менструального цикла и овуляции . . . . .	9
2.1. Селекция и рост доминантного фолликула в репродуктивном периоде, индукция множественного роста фолликулов в программе ЭКО . . . . .	9
2.2. Гормональная регуляция фолликулогенеза . . . . .	11
3. Овариальный резерв: его значение в реализации программ ВРТ . . . . .	19
4. Старение как причина снижения репродуктивного потенциала и как фактор риска «бедного ответа» в программе ЭКО . . . . .	25
4.1. Возрастные границы позднего репродуктивного периода, доля женщин старшего репродуктивного возраста в контингенте пациенток программ ЭКО . . . . .	25
4.2. Патогенетические механизмы снижения репродуктивных возможностей у женщин старшего возраста . . . . .	27
5. Причины «бедного ответа», не связанные с возрастом . . . . .	33
6. Есть ли средства, способные повысить ответ яичников? . . . . .	40
7. Модификации протоколов стимуляции яичников, используемых для профилактики «бедного ответа» . . . . .	45
7.1. «Мягкие» протоколы стимуляции. . . . .	48
7.2. ЭКО в естественном цикле . . . . .	50
7.3. Рекомендации по ведению контролируемой стимуляции у пациенток с риском «бедного ответа». . . . .	51
8. Программы ЭКО у женщин молодого возраста со сниженными показателями овариального резерва . . . . .	53
8.1. Ведение пациенток молодого возраста со снижением овариального резерва, обусловленным резекцией яичников . . . . .	53
8.2. Ведение пациенток молодого возраста со снижением овариального резерва, не обусловленным резекцией яичников . . . . .	55

---

9. Программы ЭКО у женщин старшего возраста . . . . .	57
9.1. Программы ЭКО у женщин старшего возраста со сниженными показателями овариального резерва . . . . .	57
9.2. Программы ЭКО у женщин старшего возраста с крайне низкими показателями овариального резерва . . . . .	58
9.3. Эмбриологические аспекты и пособия при «бедном ответе» яичников . . . . .	58
10. Когда нужно переходить к использованию ооцитов донора? . . . . .	60
11. Донорство ооцитов: показания и способы проведения программ . . . . .	62
11.1. Показания для использования ооцитов донора . . . . .	64
11.2. Условия для проведения программы «Донация ооцитов» . . . . .	65
11.3. Обследование донора ооцитов . . . . .	65
11.4. Проведение синхронизированных циклов лечения у женщины – донора ооцитов и пациентки-реципиента . . . . .	66
11.5. Ведение наступившей беременности . . . . .	68
Используемая литература . . . . .	70
Рекомендуемая литература . . . . .	74

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>аГн-РГ</b>	агонист гонадотропин-рилизинг-гормона
<b>АМГ</b>	антимюллеров гормон
<b>антГн-РГ</b>	антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона
<b>ВРТ</b>	вспомогательные репродуктивные технологии
<b>Гн-РГ</b>	гонадотропин-рилизинг-гормон
<b>ИКСИ</b>	интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ICSI – intracytoplasmatic sperm injection)
<b>ЛГ</b>	лютеинизирующий гормон
<b>СГЯ</b>	синдром гиперстимуляции яичников
<b>СПКЯ</b>	синдром поликистозных яичников
<b>СЦ</b>	стимулированный цикл
<b>УЗИ</b>	ультразвуковое исследование
<b>ФСГ</b>	фолликулостимулирующий гормон
<b>рФСГ</b>	рекомбинантный ФСГ
<b>чМГ</b>	человеческие менопаузальные гонадотропины
<b>ЧНБ-ПЭ</b>	частота наступления беременности на перенос эмбрионов
<b>ЧНБ-СЦ</b>	частота наступления беременности на стимулированный цикл
<b>чХГ</b>	человеческий хорионический гонадотропин
<b>ЭКО</b>	экстракорпоральное оплодотворение
<b>ЭКО-ОД</b>	экстракорпоральное оплодотворение с использованием ооцитов донора

## 1. ЧТО ТАКОЕ «БЕДНЫЙ ОТВЕТ» И КАКОВО ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКО?

Проблема недостаточного ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО у женщин репродуктивного возраста волнует специалистов на протяжении длительного времени (Краснопольская К.В., Калугина А.С., 2004). Актуальность этой проблемы обусловлена прежде всего увеличением числа женщин старшего репродуктивного возраста (после 35–38 лет), обращающихся в центры ЭКО с целью лечения бесплодия. Доля таких пациенток достигает почти 40% (рис. 1).

Накопленный опыт использования ЭКО показывает, что при применении гонадотропинов в адекватных дозах у части пациенток не удастся обеспечить созревание более 3 фолликулов или даже не удастся получить их вообще. Такую ослабленную реакцию яичников на индукторы фолликулогенеза в англоязычной литературе принято обозначать термином «бедный» («poor») или «низкий» («low») ответ, а пациенток с указанным отклонением – как «низкоотвечающих»

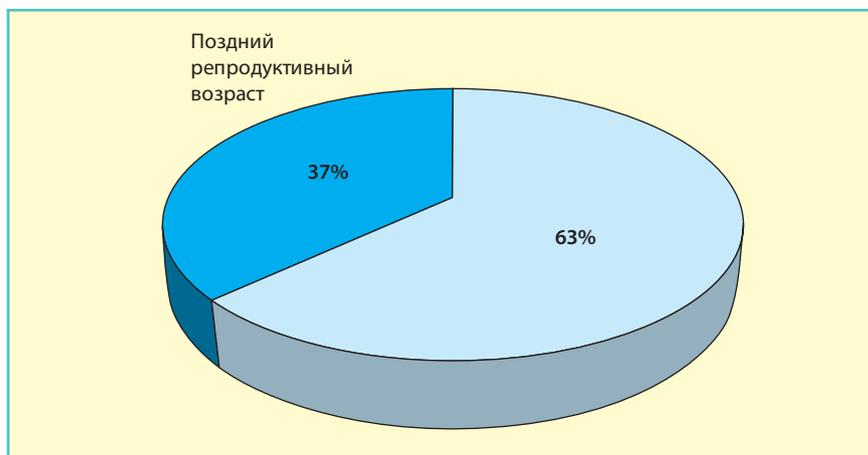


Рис. 1. Возрастная структура пациенток с бесплодием в циклах ЭКО.

(«low responders»). Некоторые отечественные специалисты склонны вместо термина «бедный» употреблять понятие «плохой ответ». Не думаем, что это имеет принципиальное значение, и более распространенное русскоязычное определение «бедный ответ» вполне отражает сущность происходящих процессов.

Приходится признать, что до настоящего времени не достигнуты соглашения в определении унифицированных критериев, согласно которым следует выделять «низкоотвечающих» пациенток. В разных центрах и в каждом учреждении для определения «бедного ответа» нередко используют свои параметры, учитывающие в одних случаях именно число созревающих фолликулов (от 3 до 5), а в других – курсовую дозу затраченных гонадотропинов. Очевидно, что это затрудняет сопоставление сообщений разных авторов, освещающих вопросы ослабленной реакции яичников на индукторы овуляции и тактики преодоления бесплодия при таком состоянии (Lashen H. et al., 1999; Verhagen T.E. et al., 2008).

Мы предлагаем следующее определение «бедного ответа», которое в целом совпадает с мнением большинства специалистов:

*«Бедный (низкий, плохой) ответ» – это недостаточная реакция яичников на введение даже больших доз (более 300 МЕ/сут.) гонадотропинов, когда в схемах стимуляции, применяемых в контролируемых циклах программы ЭКО, не удается обеспечить роста и созревания более 3 фолликулов.*

Негативное влияние на результаты ЭКО «бедного ответа» яичников, независимо от причин ослабленной реакции на индукторы овуляции, состоит в затруднении или даже невозможности обеспечения этапа переноса эмбрионов. Снижение эффективности ЭКО по показателю частоты наступления беременности на перенос эмбрионов (ЧНБ-ПЭ), если перенос все же произведен, происходит вследствие использования предварительно не селекционированных эмбрионов.

Характеризуя связь между качеством переносимых эмбрионов и вероятностью наступления беременности, следует отметить, что максимальную способность к имплантации имеют эмбрионы с наибольшей скоростью дробления, бластомеры которых характеризуются регулярной формой, а безъядерные фрагменты отсутствуют. Такие эмбрионы относят к классу 1 (А). Эмбрионы с неравными бластомерами и/или фрагментами цитоплазмы, занимающими менее 10% объема, относят к классу 2 (В); при наличии фрагментации 10–50% – к классу 3 (С); более 50% – к классу 4 (D). Около 20% переносимых эмбрионов класса А–В имплантируются, однако эта частота снижается до 1,5% при сильно фрагментированных эмбрионах. По данным клиники

Bourn Hall (Англия), среди пациенток, у которых беременность наступила в результате ЭКО, до 90% беременностей были получены при переносе эмбрионов, из которых хотя бы один имел класс А.

Не подлежит сомнению, что в программе ЭКО лишь большое число получаемых фолликулов (8–12) и, как следствие, ооцитов (6–10) и эмбрионов (5–8) позволяет отобрать для переноса наилучшие по качеству эмбрионы, соответствующие классу А (или хотя бы классу В). У пациенток с «бедным ответом», при общем числе полученных эмбрионов от одного до (редко) трех, проблема отбора наиболее качественных эмбрионов становится фактически неразрешимой. На практике это приводит к тому, что приходится использовать для переноса эмбрионы, не выбранные в качестве лучших, а «те, что есть» или вообще прерывать лечебный цикл при наличии в них очевидных дефектов раннего эмбриогенеза (отсутствие дробления, морфологические дегенеративные признаки). Как справедливо указывают некоторые авторы, при «бедном ответе» отбор ооцитов и эмбрионов основывается не на показателе их качества, а лишь на характеристике жизнеспособности, что снижает эффективность лечения.

---

## 2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И ОВУЛЯЦИИ

---

Для того чтобы успешно проводить индукцию овуляции и обоснованно выбрать тот или иной протокол лечения, обеспечивающий предупреждение «бедного ответа», необходимы базовые знания о механизмах фолликулогенеза, овуляции и о гормональной регуляции этих процессов.

### 2.1. Селекция и рост доминантного фолликула в репродуктивном периоде, индукция множественного роста фолликулов в программе ЭКО

В течение репродуктивного периода овулируют около 400 фолликулов, остальные подвергаются атрезии на разных стадиях своего развития.

Гормонально-независимый этап развития фолликула длится от 180 до 300 сут. Развитие фолликулов на этом этапе обеспечивается внутрияичниковыми факторами; количество «проснувшихся» фолликулов, а также доля фолликулов, подвергающихся атрезии, не зависят от индукторов овуляции и уровня гонадотропинов в крови. Ооциты из начавшего рост пула 30–300 фолликулов обречены либо на атрезию, либо на овуляцию. Механизмы атрезии и апоптоза обеспечивают выживание наиболее перспективных фолликулов и, возможно, селекцию генетически здоровых ооцитов.

По достижении частью фолликулов определенных размеров начинается гормонально-зависимая фаза. Происходит селекция и рост доминантного фолликула, что зависит от концентрации гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) и многих внутрияичниковых регулирующих субстанций.

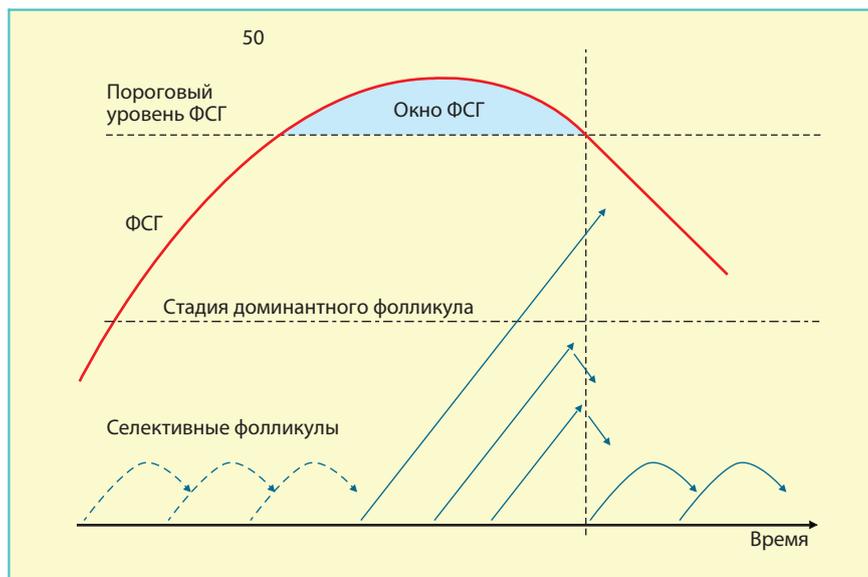
*Таким образом, расход запаса фолликулов и ооцитов происходит по законам внутрияичниковой регуляции и не зависит от применения индукторов овуляции. Индукторы овуляции влияют на уже зреющие*

фолликулы, дошедшие до стадии селективных, не затрагивая примордиальных. Индукторы овуляции не способствуют истощению фолликулярного резерва, снижению фертильности, приближению возраста менопаузы.

Этапы фолликулогенеза и выбор доминантного фолликула можно представить в виде последовательных фаз. Однако в отношении целого ряда аспектов фолликулогенеза высказывания исследователей предположительны, т.е. тонкие механизмы этих процессов все еще не изучены полностью. Считается, что в естественном цикле уровень ФСГ начинает повышаться с середины лютеиновой фазы предшествующего менструального цикла. Затем в естественном цикле, возможно под действием продуцируемого лидирующим фолликулом ингибина В, происходит снижение концентрации ФСГ, и отстающие в развитии фолликулы подвергаются атрезии. В конечном итоге остается лишь один доминантный фолликул, чем, собственно, и обеспечивается моноовуляторный цикл (рис. 2).

Период подъема ФСГ, в который селективный фолликул становится доминантным, называется **окном ФСГ**.

Если с помощью лекарственных препаратов (индукторов фолликулогенеза) вызвать значительный подъем концентрации ФСГ, то не-



**Рис. 2.** Механизм гормональной регуляции, обеспечивающий моноовуляцию в естественных циклах.

сколько селективных фолликулов продолжат рост и развитие и произойдет **суперовуляция**. Рост уровня ФСГ в стимулируемых циклах обеспечивается либо за счет усиления его эндогенного образования под влиянием антиэстрогенного эффекта, активирующего по принципу обратной связи работу гонадотрофов гипофиза (эффект кломифена цитрата и ингибиторов ароматазы), либо путем «добавки» экзогенного ФСГ в составе ФСГ-содержащих препаратов.

*Зрелыми считаются фолликулы, достигшие диаметра 18 мм, поэтому стимуляцию овуляции продолжают до достижения лидирующим фолликулом этого размера.*

Фолликулы диаметром более 10 мм становятся чувствительными к ЛГ и могут лютеинизироваться в ответ на пикообразное повышение концентрации ЛГ.

Под действием подъема ЛГ или введения человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) в фолликуле происходят изменения, ведущие к овуляции через 38–42 ч, а также к созреванию ооцита (завершение первого деления мейоза), что делает его готовым к оплодотворению. Для индукции окончательного созревания фолликула в качестве триггера овуляции используют препараты чХГ, имитирующие действие ЛГ, или агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГн-РГ), вызывающие выброс собственного ЛГ.

## 2.2. Гормональная регуляция фолликулогенеза

В реализации роста фолликулов, созревания и оплодотворения ооцита из доминантного фолликула фундаментальная роль принадлежит интегрированному действию гормонов гипоталамуса, гипофиза и яичников. Ведущими в этой системе являются гонадотропин-рилизинг-гормоны гипоталамуса (Гн-РГ), гонадотропины гипофиза (ФСГ и ЛГ), половые гормоны (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), вспомогательными – множество факторов: ингибины, активины, факторы роста и др.

Нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси зависит от правильной синхронизации времени высвобождения и количества гормонов, вырабатываемых этой системой. У женщин репродуктивного возраста имеется как отрицательная, так и положительная обратная связь между уровнями гормонов яичников и активностью гонадотрофов.

**Отрицательная обратная связь.** Примером отрицательной обратной связи является постепенное усиление выделения ФСГ передней долей гипофиза в ответ на низкий уровень эстрадиола в ранней фолликулярной фазе цикла. Пониженный уровень половых стероидов ведет

и к усилению экспрессии рецепторов к Гн-РГ на гонадотрофах, что является составной частью процесса, формирующего положительное (стимулирующее) обратное действие возросшей концентрации эстрогенов на активность выделения ЛГ в овуляторный период.

**Положительная обратная связь.** Инициация преовуляторного пика секреции гонадотропинов является следствием стимулирующего обратного эффекта эстрадиола. Когда повышение его концентрации, сопровождающее созревание фолликула, достигает порогового уровня (около 300 пг/мл), в течение 2–3 дней происходит пик секреции гонадотропинов, в особенности ЛГ.

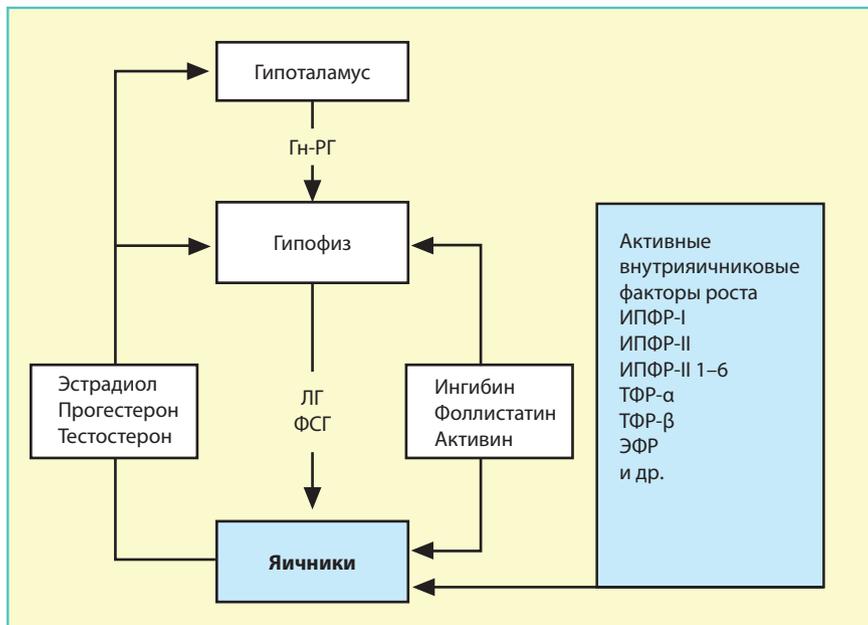
**Функциональные отношения механизмов отрицательной и положительной обратной связи.** Хотя способность эстрадиола оказывать как положительный, так и отрицательный обратный эффект на секрецию гонадотропинов может показаться парадоксальной, известно, что развитие положительного эффекта должно предваряться отрицательным. Функциональное состояние рецепторов гонадотрофов, улавливающее поступление в гипофиз Гн-РГ, определяется степенью предшествующего уровня эстрогенов. Поэтому количество секретируемого гонадотропина в ответ на одни и те же импульсы Гн-РГ варьирует в зависимости от фазы менструального цикла. Полагают, что пик выделения ЛГ из гонадотрофов оказывается возможным лишь в результате его предшествующего депонирования (т.е. синтеза без последующей секреции) в гонадотрофах в течение всей фолликулярной фазы цикла. Для обеспечения внутриклеточного накопления ЛГ, собственно, и действует механизм тормозящей (отрицательной) обратной связи эстрадиола.

Для того чтобы по возможности полно представить всю мозаику механизмов прямых и обратных связей, обеспечивающих нормальный овуляторный менструальный цикл, целесообразно рассмотреть отдельные звенья гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и органы-мишени, на которые действуют вырабатываемые ею гормоны.

На рисунке 3 представлена схема, характеризующая источники гормонов, их органы-мишени и механизмы обратной связи. Далее в тексте приводятся необходимые сведения об эффектах отдельных гормонов, вовлеченных в регуляцию овуляторной функции.

### **Гонадотропин-рилизинг-гормон (Гн-РГ)**

Гн-РГ образуется в гипофизотропной зоне гипоталамуса, состоящей из нейронов вентро- и дорсомедиальных аркуатных ядер, обладающих нейросекреторной активностью, и высвобождается в пульсирующем (цирхоральном) режиме. Частота и амплитуда квантовых выбросов



**Рис. 3.** Регуляция овуляторной функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой. ИПФР – инсулиноподобный фактор роста; ТФР – трансформирующий фактор роста; ЭФР – эпидермальный фактор роста.

Гн-РГ, а также чувствительность гонадотрофов гипофиза определяют ритм освобождения гонадотропинов – ФСГ и ЛГ (Knobil E., 1980).

Активность нейросекреции в гипоталамусе регулируется как половыми гормонами, поступающими из кровотока, так и нейротрансмиттерами и нейропептидами, образуемыми в коре головного мозга и в надгипоталамических структурах. Если Гн-РГ высвобождается в непрерывном режиме, синтез гонадотропинов подавляется в результате десенситизации гонадотропных рецепторов Гн-РГ.

Гн-РГ не определяется в периферической крови, поэтому о его концентрации можно судить лишь косвенно – по пульсирующему высвобождению ЛГ в течение овуляторного цикла. Пульсирующее высвобождение ФСГ сложнее регистрировать из-за его более продолжительного периода полураспада. В фолликулярную фазу нормального менструального цикла пики секреции ЛГ (являющиеся отражением ритма продукции Гн-РГ) могут быть диагностированы каждые 60–90 мин.

Общепризнано, что импульсное высвобождение гонадотропинов связано по времени с импульсами секреции Гн-РГ и доставкой его

к гонадотрофам по портальной системе. Нормальный менструальный цикл обеспечивается сменой высокочастотных и низкоамплитудных импульсов секреции гонадотропинов в фолликулярную фазу на низкочастотные и высокоамплитудные в лютеиновую фазу цикла. Непосредственно перед преовуляторным пиком ЛГ происходит значительное высвобождение Гн-РГ гипоталамусом. После овуляции, под влиянием роста концентрации прогестерона, частота импульсной секреции Гн-РГ постепенно снижается с каждых 2–4 часов в раннюю лютеиновую фазу до 8–12 ч в конце цикла. Амплитуда импульсной секреции ЛГ гипофизом в лютеиновую фазу достоверно выше, чем в фолликулярную.

Таким образом, наблюдаемые в норме изменения частоты и амплитуды импульсной секреции Гн-РГ являются центральным механизмом, определяющим характер импульсного освобождения ЛГ и ФСГ в разных фазах менструального цикла. Это, в свою очередь, обеспечивает нормальные фазные колебания продукции яичниковых стероидов, выполняющих в женском организме разнообразные функции, в том числе связанные с регулированием завершающей (гормонозависимой) стадии фолликулогенеза и процесса овуляции.

### **Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)**

ФСГ имеет много функций. Он является инициатором:

- пролиферации и дифференцировки гранулезных клеток;
- развития антральных фолликулов;
- синтеза эстрогенов (усиливает ароматазную конверсию андрогенов в эстрогены);
- стимуляции синтеза рецепторов ЛГ в доминантном фолликуле;
- синтеза ингибинов.

Кроме того, считается, что снижение концентрации ФСГ с ростом эстрадиола играет важную роль в процессе селекции доминантного фолликула.

### **Лютеинизирующий гормон (ЛГ)**

ЛГ активирует:

- овуляцию (совместно с ФСГ);
- образование андрогенов в тека-клетках яичников;
- ремоделирование гранулезных клеток в процессе лютеинизации;
- синтез прогестерона в желтом теле.

Пик секреции ЛГ, без которого невозможна овуляция, возникает благодаря нескольким процессам. Очень важным представляется тот факт, что происходит переключение восприятия гипоталамусом

---

## 3. ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ: ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММ ВРТ

---

В мировой литературе отдельные сообщения о методах определения овариального резерва появились в конце 1980-х годов и с тех пор являются предметом многочисленных обсуждений в научных кругах. Работы 1990-х годов позволили сформировать представления об индивидуальном биологическом возрасте яичников (овариальном резерве).

Понятие «овариальный резерв», несмотря на его широкую употребительность в различных источниках литературы, сформулировано недостаточно четко и ясно. Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой (Боярский К.Ю., 2005). Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от многих факторов, влияющих как на количественные параметры фолликулярного аппарата, так и на регуляцию фолликулогенеза. Таким образом, овариальный резерв является важнейшей составляющей репродуктивного потенциала женщины.

Для оценки овариального резерва определяют базальную (на 2–3-й день менструального цикла) концентрацию ФСГ, число антральных фолликулов (от 2 до 10 мм в диаметре) и общий объем яичников. В целом возраст можно считать достаточно надежным предиктором качества ооцитов, а уровень ФСГ – маркером собственно фолликулярного резерва.

Выделяют следующие клинически значимые границы концентрации ФСГ (на 2–3-й день цикла), определяющие характер ответа на ФСГ-содержащие препараты:

- 3–8 МЕ/л – норма: предполагается хороший ответ на стимуляцию;
- 8–10 МЕ/л – ответ может колебаться от нормального до умеренно сниженного;

- 10–12 МЕ/л – низкий овариальный резерв, сниженный ответ на стимуляцию;
- 12–17 МЕ/л – плохой ответ на стимуляцию и низкая частота наступления беременности;
- больше 17 МЕ/л – очень плохой ответ на стимуляцию.

Другим практически значимым маркером фолликулярного резерва, используемым для прогнозирования ответной реакции на препараты гонадотропинов, является определяемое с помощью УЗИ на 2–3-й день цикла число антральных фолликулов до 10 мм в диаметре:

- до 5 фолликулов – предполагается «бедный ответ» на стимуляцию, высокий риск отмены цикла на дотрансферном этапе;
- от 5 до 7 фолликулов – возможен «бедный ответ», требуется более высокая стартовая и курсовая доза ФСГ;
- 8–12 фолликулов – умеренный ответ, умеренные стартовые и курсовые дозы ФСГ для стимуляции;
- 13–20 фолликулов – хороший ответ на небольшие стартовые и курсовые дозы ФСГ, умеренный риск СГЯ;
- более 20 фолликулов – чрезмерный ответ, высокий риск СГЯ.

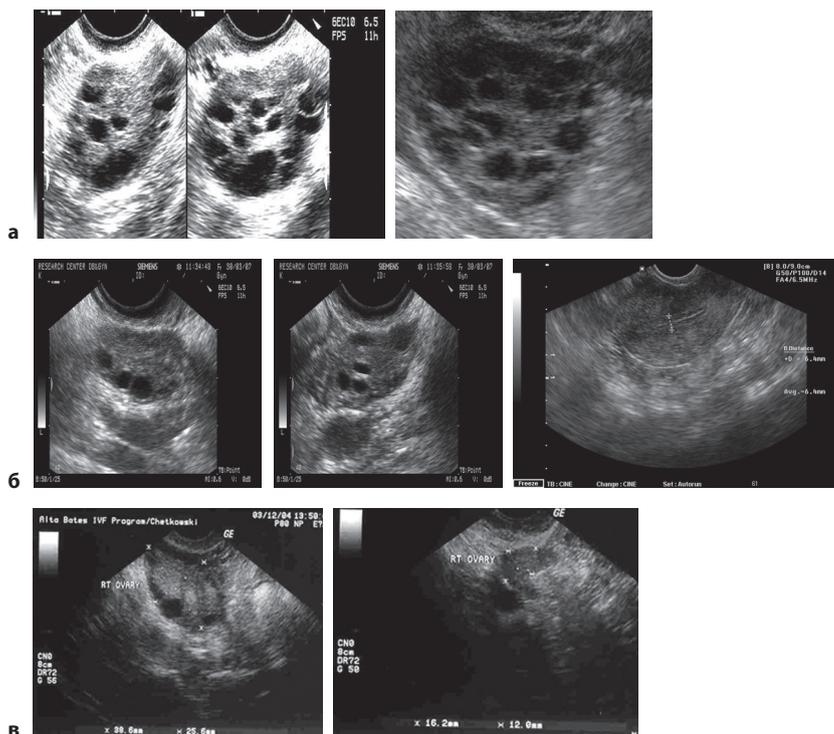
В таблице 1 представлены наиболее значимые критерии прогнозирования характера ответа на препараты гонадотропинов в стимулируемых циклах программ ЭКО.

**Таблица 1.** Критерии, используемые для прогнозирования характера ответа на ФСГ-содержащие препараты в стимулируемых циклах программ ЭКО

Критерии	«Бедный ответ» (гипергический)	Чрезмерный ответ (гиперергический)
Возраст, лет	>35	<25
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	>30	<23
Базальный уровень ФСГ на 2–3-й день цикла, МЕ/л	>12	<8
Общий объем яични- ков по данным УЗИ, см <sup>3</sup>	<3	>10
Число антральных фолликулов (2–10 мм) на 2–5-й день цикла	<7	>15
Дополнительные признаки	Операции на яичниках, «бедный ответ» в пре- дыдущих попытках	Мультифолликулярные яичники, СПКЯ, СГЯ в предыдущих попытках

**Показатели низкого овариального резерва (предикторы «бедного ответа» яичников на гонадотропины):**

- возраст пациентки превышает 35 лет;
- длительность менструального цикла – 24–26 дней;
- уровень ФСГ на 2–3-й день менструального цикла – более 10 МЕ/л;
- число базальных фолликулов менее 10 мм в диаметре на 2–3-й день менструального цикла менее 5 в каждом яичнике;
- объем яичников – менее 8 см<sup>3</sup>;



**Рис. 4.** Яичники при УЗИ: разная степень риска «бедного ответа». *а* – мультифолликулярные яичники (увеличена вероятность избыточного ответа на индукторы овуляции и риск СГЯ): фолликулы различного диаметра, разбросанные по всей поверхности без гипертрофии стромы. *б* – нормальные яичники (типична адекватная реакция на гонадотропины при относительно небольшом риске «бедного ответа» и СГЯ): тонкий эндометрий, кист в яичниках нет. *в* – яичники со сниженным резервом (увеличена вероятность «бедного ответа» яичников).

---

## 4. СТАРЕНИЕ КАК ПРИЧИНА СНИЖЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА И КАК ФАКТОР РИСКА «БЕДНОГО ОТВЕТА» В ПРОГРАММЕ ЭКО

---

### 4.1. Возрастные границы позднего репродуктивного периода, доля женщин старшего репродуктивного возраста в контингенте пациенток программ ЭКО

В биологическом отношении старение универсально и неизбежно. Скорость процессов старения репродуктивной системы определяется взаимодействием между генетическими факторами и многообразными влияниями окружающей среды. Окончательному угасанию репродуктивной функции, т.е. менопаузе, предшествует *поздний репродуктивный период*, в котором отмечается прогрессирующее снижение функции яичников. Его характерными особенностями являются увеличение частоты ановуляторных циклов, изменение длительности менструального цикла и количества крови, теряемой во время менструации. Эндокринологически этот период характеризуется снижением гормональной функции яичников, биологически – снижением фертильности, клинически – изменением интервалов между менструальными циклами. Заслуживает внимания тот факт, что эти этапы угасания репродуктивной системы не совпадают хронологически.

Гормональная функция яичников прекращается в возрасте менопаузы, приблизительно в 50 лет, а способность к зачатию исчезает у женщин гораздо раньше – в среднем после 40 лет. Наличие у человека специального механизма, препятствующего рождению детей в возрасте 40–50 лет, позволило D.Keefe (1998) назвать этот феномен «репродуктивным альтруизмом», обеспечивающим возможность зачатия лишь в том возрастном периоде, когда еще молодая и здоровая женщина может полноценно позаботиться о своих детях.

### **Когда начинается поздний репродуктивный период?**

Началом позднего репродуктивного периода принято считать возраст 35–38 лет. Однако этот рубеж весьма условен и ориентирован в основном на социальные тенденции, заключающиеся в том, что женщины откладывают деторождение на период после 28–30 лет. В действительности возрастные инволютивные процессы, снижающие вероятность спонтанной беременности и эффективность стандартной программы ЭКО с собственными ооцитами пациентки, начинают проявлять себя уже после 30 лет и заметно усугубляются после 35 лет (te Velde E.R., Pearson P.L., 2002).

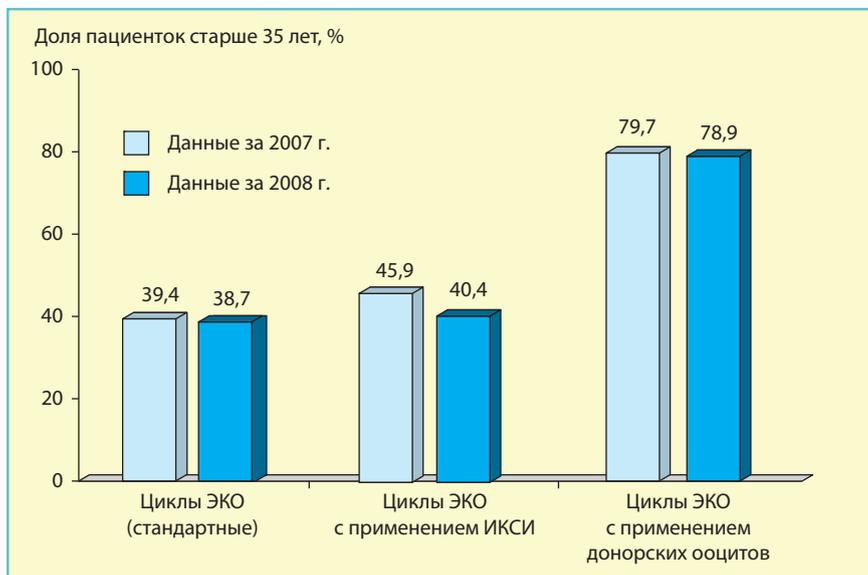
### **Когда заканчивается репродуктивный период?**

Вопрос, касающийся возраста, в котором завершается поздний репродуктивный период, остается открытым. По определению ВОЗ, репродуктивный возраст женщины – 19–49 лет, и это отражает тот факт, что у подавляющего большинства женщин к 49 годам полностью утрачивается возможность спонтанной беременности и отсутствуют условия для успешной реализации программы ЭКО с собственными ооцитами. Наблюдаемые чрезвычайно редко исключения не опровергают, а скорее подтверждают правомерность положения о том, что женщине, перешедшей 30-летний возрастной рубеж, необходимо решить вопрос о деторождении. С учетом этого обстоятельства врачам следует правильно ориентировать своих пациенток, а при лечении бесплодия – избегать ситуаций, затягивающих использование методов восстановления естественной фертильности и своевременно рекомендовать ЭКО.

### **Доля женщин старшего возраста в программах ЭКО**

Согласно последнему отчету Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), опубликованному в конце 2010 г. и ежегодно представляющему (с двухлетней задержкой) данные об использовании методов ВРТ в России, в 2008 г. доля циклов ВРТ у пациенток старшего репродуктивного возраста (35 лет и старше) в стандартной программе ЭКО составила 38,7% (в 2007 г. – 39,4%), в программе ЭКО/ИКСИ – 40,4% (в 2007 г. – 45,9%), в программе ЭКО с ооцитами донора – 78,9% (в 2007 г. – 79,7%) (рис. 5).

Из этих данных следует, что в возрастной структуре пациенток, обращающихся в центры ЭКО с целью лечения бесплодия, число женщин позднего репродуктивного возраста весьма значительно. Очевидно, это означает необходимость прицельного изучения механизмов, обуславливающих возрастное снижение репродуктивного потенциала



**Рис. 5.** Доля пациенток старшего репродуктивного возраста (35 лет и старше) в циклах ВРТ, выполненных в России в 2007 и 2008 гг. (Отчет за 2008 г. опубликован в журнале «Проблемы репродукции», 2010, №6.)

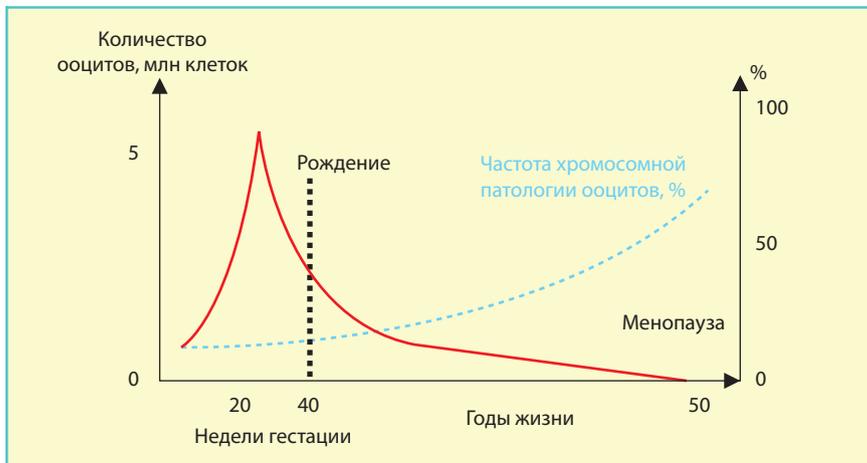
и поиск подходов, обеспечивающих поддержание эффективности программ ЭКО (прежде всего с использованием собственных ооцитов пациентки) на достаточно высоком уровне.

## 4.2. Патогенетические механизмы снижения репродуктивных возможностей у женщин старшего возраста

В процессе старения репродуктивный потенциал женщины снижается как за счет истощения запаса фолликулов в яичниках, так и из-за ухудшения их качества (см. рис. 6). Кроме того, в последние годы активно обсуждается роль возрастного ослабления андрогенсекретирующей функции яичников, способствующей как субфертильности в естественных циклах, так и «бедному ответу» на гонадотропины в контролируемых циклах (см. рис. 7).

### Возрастное истощение фолликулярного запаса яичников

Согласно современным представлениям, уменьшение числа исходно сформировавшихся зародышевых клеток начинается у девочек уже



**Рис. 6.** Возрастное уменьшение овариального резерва и снижение качества ооцитов.

с 24–26-й недели внутриутробного развития и продолжается до менопаузы. Если к моменту рождения ребенка число половых клеток в яичниках достигает 1 млн, то к менархе за счет фоновой атрезии примордиальных фолликулов их количество снижается до 270–



**Рис. 7.** Причины снижения репродуктивного потенциала под влиянием возрастного фактора.